

VIH et sida

Prise en charge et suivi du patient

C. Katlama
J. Ghosn

2e édition

MASSON

VIH et sida

Prise en charge et suivi du patient

CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

DÉPRESSION ET ANXIETÉ par J. PALAZZOLO. *Collection Abrégés de médecine*. 2008, 112 pages.

CONTRACEPTION, par D. SERFATY, 3e édition. *Collection Abrégés de médecine*. 2007, 480 pages.

PHLÉBOLOGIE, par A.-A RAMELET, M. PERRIN, P. KERN, H. BOUNAMEAUX, 5e édition. *Collection Abrégés de médecine*, 2007, 672 pages.

ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE, par D. SIMON, P.-Y. TRAYNARD, F. BOURDILLON, A. GRIMALDI. *Collection Abrégés de médecine*, 2007, 288 pages.

RISQUE VASCULAIRE CARDIAQUE ET CÉRÉBRAL. 33 QUESTIONS ET 7 ORDONNANCES, par J.-C. GILBERT et M. SAFAR. *Collection Abrégés de médecine*, 2006, 240 pages.

ASTHÉNIE-FATIGUE, par P.-Y. HATRON, J. CABANE, T. CARDON et coll. *Collection Abrégés de médecine*, 2006, 176 pages.

PRATIQUE NOUVELLE DE LA TRANSFUSION SANGUINE, par J.-J. LEFRÈRE, P. ROUGER, 2e édition, *Collection Abrégés de médecine*, 2006, 176 pages.

TOXICOMANIES, par P. ANGEL, D. RICHARD, M. VALLEUR et E. CHAGNARD. *Collection Abrégés de médecine,* 2005, 352 pages.

NUTRITION. PRINCIPES ET CONSEILS, par L. CHEVALLIER. *Collection Abrégés de médecine,* 2005, 280 pages.

MÉDECINE CLINIQUE, par T. GÉNÉREAU, B. DE WAZIERES, O. LORTHOLARY. *Collection Abrégés de médecine*, 2006, 576 pages.

DÉTECTER LES MALADIES SYSTÉMIQUES AUTO-IMMUNES, par E. HACHULLA et P.-Y. HATRON, 2e édition. *Collection Abrégés de médecine*, 2006, 312 pages.

80 GESTES TECHNIQUES EN MÉDECINE GÉNÉRALE, par B. GAY, P. SACCONE et A. VALVERDE-CARRILLO. *Hors collection.* 2006, 336 pages.

JUSTIFIER LES DÉCISIONS MÉDICALES ET MAÎTRISER LES COÛTS, par B. GRENIER. *Collection Abrégés de médecine*, 2006, 144 pages.

SANTÉ DE LA REPRODUCTION ET DROITS HUMAINS, par R. J. COOK, B.-M. DICKENS, M. F. FATHALLA. *Collection Abrégés de médecine*, 2005, 592 pages.

COMPRENDRE ET UTILISER LES STATISTIQUES DANS LES SCIENCES DE LA VIE, par B. FALISSARD, 3e édition. *Collection Abrégés de médecine*, 2005, 384 pages.

SOIGNER LA FEMME ENCEINTE, par J.-C. PONS. *Collection Abrégés de médecine*, 2005, 224 pages.

L'EXPERTISE MÉDICALE EN RESPONSABILITÉ MÉDICALE ET EN RÉPARATION DU PRÉJUDICE CORPOREL, par J. HUREAU ET D.-G. POITOUT, 2e édition. *Hors collection,* 2005, 424 pages.

250 EXAMENS DE LABORATOIRE. PRESCRIPTION ET INTERPRÉTATION, par R. CAQUET, 9e édition. *Hors collection*, 2004, 480 pages.

100 DIAGNOSTICS À NE PAS MANQUER, par É. VIDAL-CATHALA et C. TERLAUD. *Hors collection,* 2003, 424 pages.

ABREGES

VIH et sida

Prise en charge et suivi du patient

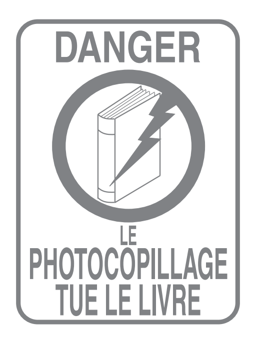
Christine Katlama

Professeur des universités, université Pierre et Marie Curie, Paris VI, praticien hospitalier, service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Jade Ghosn

Praticien hospitalier, service de médecine interne et maladies infectieuses, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre





Les indications et posologies de tous les médicaments cités dans ce livre ont été recommandées dans la littérature médicale et concordent avec la pratique de la communauté médicale. Elles peuvent, dans certains cas particuliers, différer des normes définies par les procédures d'AMM. De plus, les protocoles thérapeutiques pouvant évoluer dans le temps, il est recommandé au lecteur de se référer en cas de besoin aux notices des médicaments, aux publications les concernant et à l'Agence du médicament. L'auteur et l'éditeur ne sauraient être tenus pour responsables des prescriptions de chaque médecin.

ISBN : 978-2-294-70230-3

ELSEVIER MASSON S.A.S. – 62, rue Camille Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex

LISTE DES COLLABORATEURS

AUTRAN Brigitte, professeur des universités, université Pierre et Marie Curie Paris VI, praticien hospitalier, laboratoire d'immunologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

BRETON Guillaume, praticien hospitalier, service de médecine interne, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

CAUMES Éric, professeur des universités, université Pierre et Marie Curie Paris VI, praticien hospitalier, service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

DOLLFUS Catherine, praticien hospitalier, service de pédiatrie, hôpital d'enfants Armand-Trousseau, Paris.

DOMINGUEZ Stéphanie, praticien attaché, service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

GHOSN Jade, praticien hospitalier, service de médecine interne et maladies infectieuses, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.

KATLAMA Christine, professeur des universités, université Pierre et Marie Curie Paris VI, praticien hospitalier, service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

KTORZA Nadine, médecin attaché, service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

LOUASSE Philippe, COREVIH Île-de-France centre, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

MARCELIN Anne-Geneviève, maître de conférences des universités, université Pierre et Marie Curie Paris VI, praticien hospitalier, laboratoire de virologie des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

PEYTAVIN Gilles, praticien hospitalier, laboratoire de toxicologie et de pharmacocinétique clinique, hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris.

SORDET Fabien, AIDES Paris, membre bénévole.

TUBIANA Roland, praticien hospitalier, service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

INTRODUCTION

Au début des années quatre-vingt, l'irruption d'une maladie nouvelle, mystérieuse, créa un bouleversement scientifique, tant dans le domaine de la virologie que dans les domaines de l'immunologie et de la clinique. Et nul ne savait encore à cette date que, 20 ans après, cette infection constituerait un problème de santé majeur dans le monde avec, en 2007, plus de 30 millions de personnes infectées, jeunes adultes, condamnées à mort en l'absence de traitement.

Jusqu'en 1995, le diagnostic d'infection VIH était associé à la progression quasi inéluctable de la maladie avec, à la clé, une évolution fatale. La signification et le pronostic VIH ont considérablement évolué depuis 10 ans avec l'utilisation des trithérapies antirétrovirales qui a permis une réduction spectaculaire de la mortalité et de la morbidité de l'infection à VIH. Être infecté par le VIH signifie actuellement pouvoir vivre avec le virus pendant de très longues années; c'est aussi, en contrepartie de ce pronostic bien meilleur, l'apparition d'une nouvelle donne : l'absence de menace vitale à court terme sans pour autant obtenir l'éradication du virus avec son corollaire, l'absence de guérison définitive, la perspective d'une infection chronique impliquant la prise d'un traitement au long cours.

L'objectif de la thérapeutique est donc de :

– maintenir l'absence de réplication virale tout au long de la vie,
– simplifier la prise des traitements,
– réduire leurs effets secondaires.

Le lien qui va s'instituer pendant plusieurs années entre une personne atteinte et son équipe soignante est un élément majeur de la qualité de la prise en charge; une relation de confiance facilite le suivi ultérieur, la compréhension et l'adhésion au traitement. L'attente du patient concerne de nombreux thèmes de sa vie quotidienne : qualité du suivi médical mais aussi informations sur les nouveautés en matière de recherche, décryptage de l'information grand public, grande disponibilité, écoute quant aux difficultés thérapeutiques et aux aspects extramédicaux (image du corps, sexualité, procréation).

Les années récentes ont montré que le VIH est doublement délétère : d'une part par l'immunodépression et d'autre part par l'immunoactivation qu'il engendre. L'évolution vers une prise en charge thérapeutique plus précoce et peut être un jour dès le diagnostic de l'infection est en marche.

Faute d'une vaccination préventive ou thérapeutique efficace, c'est sur le contrôle du virus chez les personnes infectées que vont reposer de plus en plus les stratégies de prévention et de transmission du VIH.

Dans le monde entier, l'incitation au dépistage est un élément clé du contrôle de l'épidémie au Nord comme au Sud.

L'accès aux traitements et à la surveillance virologique dans les pays aux ressources limitées doit être poursuivie et améliorée.

QUELQUES CHIFFRES

Épidémiologie dans le monde

Le rapport Onusida de décembre 2007 publie les chiffres clés suivants :

- 33,2 millions de personnes vivent avec le VIH/sida en 2007;
- environ 6800 nouveaux cas d'infection à VIH par jour en 2007 :

plus de 95 % des cas sont concentrés dans les pays à revenu faible ou moyen,

près de 1200 cas chez les enfants de moins de 15 ans,

environ 5800 cas chez l'adulte (15 – 49 ans), dont 50 % chez les femmes et 40 % chez les moins de 24 ans;

- 2,5 millions de nouveaux cas en 2007 et 2,1 millions de décès dus au sida.

Épidémiologie en Europe de l'Ouest et en Europe Centrale

740 000 personnes vivent avec le VIH/Sida.

27 259 nouveaux cas ont été déclarés parmi les 28 pays de l'Union européenne et de l'Association européenne de libre-échange.

Épidémie en France (chiffres au 31 décembre 2006)

62 059 cas de sida diagnostiqués depuis le début de l'épidémie.

140 000 personnes séropositives pour le VIH (estimation).

6300 nouvelles contaminations en 2006 (estimation).

1 QU'EST-CE QUE LE VIH ? HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE

C. KATLAMA

VIH

Généralités

Le VIH ou virus de l'immunodéficience humaine appartient à la famille des rétrovirus ; ces virus sont très fréquents dans diverses espèces animales. Les deux groupes de rétrovirus associés à des pathologies chez l'homme sont le HTLV *(Human T cell Leukemia Virus)* et le VIH. Deux types de VIH, VIH1 et VIH2, ont été isolés chez l'homme. De très loin, c'est le VIH1 qui prédomine à l'échelle mondiale.

Plusieurs caractéristiques du VIH sont importantes :

- le VIH, comme tous les rétrovirus, possède la particularité de :
  - ➢ transformer son matériel génétique natif, l'ARN, en ADN grâce à une enzyme clé, la transcriptase inverse (TI),
  - ➢ s'intégrer dans le génome de la cellule qu'il infecte grâce à une enzyme virale, l'intégrase ;
- le VIH infecte et perturbe massivement l'ensemble du système immunitaire dès sa pénétration dans l'organisme ;
- le VIH est un virus hautement variable et très évolutif chez un même sujet et d'un sujet à l'autre. Il n'est pas stable et mute très facilement, ce qui va gêner l'adaptation de la réponse immune ;
- le VIH est le seul virus dont un être humain infecté n'ait jamais pu se débarrasser en développant une réponse immune adaptée.

Variabilité du VIH

Il n'existe pas un seul mais de très nombreux virus VIH génétiquement très proches. On a dénombré, chez le VIH1, trois groupes distincts : les groupes M, N et O. Le groupe M (majoritaire) regroupe neuf sous-types (A – D, F – H, J – K). En France et dans les pays occidentaux, le sous-type B prédomine et dans le monde, le sous-type C. Le VIH est par ailleurs un virus peu stable, caractérisé par une grande variabilité génétique à l'intérieur même des sous-types. En effet, ce virus étant encore très jeune dans l'espèce humaine, de

nombreuses erreurs ont lieu au cours de la réplication, ayant pour conséquence de créer des mutations au niveau de gènes codants pour ses protéines constitutives. Le taux de ces mutations est estimé à 1 pour 10 000 virus produits.

Cycle de réplication du VIH

Les étapes de réplication du virus sont communes à tous les rétrovirus. Leur connaissance est essentielle à la compréhension de la replication virale et la recherche de molécules actives bloquant une ou plusieurs étapes de ce cycle (fig. 1.1) :

• la première étape correspond à la pénétration du virus dans la cellule. Cette étape nécessite la reconnaissance par l'enveloppe du virus (gp120) de molécules de surface cellulaire appelées récepteurs (molécule CD4) et corécepteurs du VIH (molécules CXCR4 et CCR5);

• la deuxième étape comporte :

➢ la synthèse d'ADN proviral résultant de la copie de l'ARN viral grâce à la transcriptase inverse; lors de cette synthèse, des erreurs à l'origine de la variabilité génétique sont commises par cette enzyme peu fidèle,

➢ l'intégration de l'ADN proviral dans le génome de la cellule lymphocytaire grâce à l'intégrase;

• la troisième étape consiste en la production de nouvelles particules virales de la manière suivante :

➢ transcription de l'ADN viral en ARN,

➢ puis synthèse des protéines virales à partir des ARN messagers viraux,

➢ assemblage des protéines virales après activation de la protéase,

➢ et formation de nouvelles particules virales libérées dans le secteur extracellulaire et prêtes à aller infecter d'autres cellules.

La réplication du virus est intense : environ 1 à 10 milliards de virus sont produits chaque jour par une personne infectée non traitée.

Cellules cibles de l'infection

Il s'agit :

• des lymphocytes CD4 qui possèdent le récepteur CD4 et les corécepteurs nécessaires à la pénétration du virus dans la cellule. Ces cellules cibles du VIH constituent la clé de voûte du système immunitaire; leur destruction progressive conduit à une immunodépression majeure;

• d'autres cellules telles que les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans dans la peau et les cellules microgliales dans le cerveau.

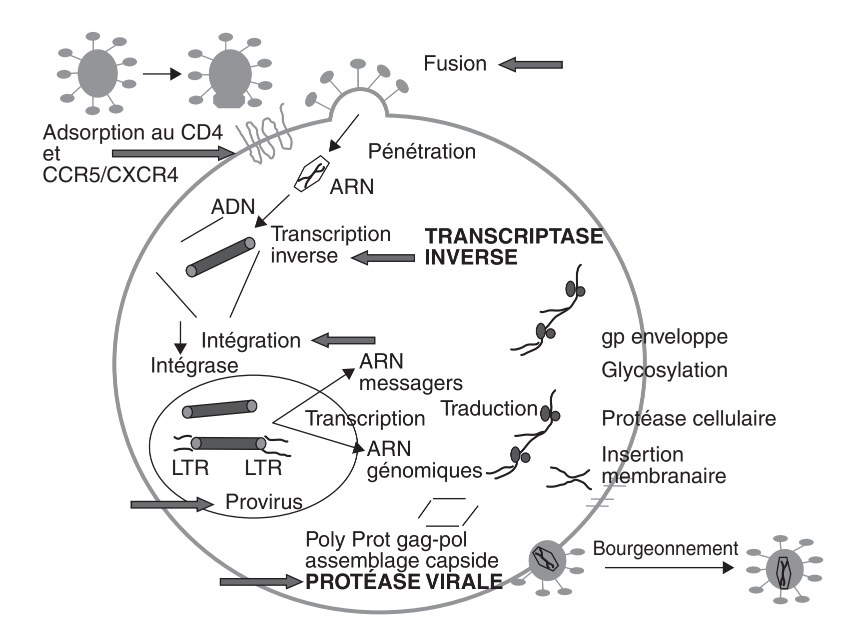


Fig. 1.1. *Cycle du VIH.*

: cibles potentielles des traitements antirétroviraux

CONSÉQUENCES DE LA RÉPLICATION VIRALE : DESTRUCTION IMMUNITAIRE

Le VIH détruit progressivement le système immunitaire en infectant les lymphocytes CD4 (mécanisme direct) et en entraînant une activation immunitaire qui conduit à de multiples phénomènes immunitaires pathologiques dont la destruction des lymphocytes CD4.

En dépit de la réponse immunitaire initiale de l'hôte contre le virus, l'infection VIH persiste dans l'organisme. Cette infection chronique de l'hôte est due à l'établissement précoce de réservoirs viraux et à la réplication constante du virus *in vivo* avec, pour conséquence, l'émergence et/ou la sélection de variants viraux qui échappent aux réponses immunes de l'hôte. La réplication persistante du virus entraîne une activation constante du système immunitaire, insuffisante cependant pour contrôler le virus VIH, conduisant progressivement à un déficit profond de l'immunité cellulaire.

La réplication constante du virus *in vivo* se traduit par une production d'environ 1 à 10 milliards de nouvelles particules virales. Les lymphocytes T CD4 détruits quotidiennement par le virus se renouvellent rapidement jusqu'à ce que les altérations des organes lymphoïdes centraux (thymus) ne permettent plus leur régénération. Devant l'importance de la charge virale, un état d'activation

chronique et généralisée des cellules immunocompétentes s'établit qui, par ailleurs, favorise la réplication du virus.

Au total, l'activation chronique du système immunitaire, malgré tout incapable de « déloger » le virus de l'organisme, favorise la réplication du virus. Celui-ci échappe progressivement aux défenses qui lui sont opposées et « suit sa route » en augmentant régulièrement sa charge, détruisant sur cette route les lymphocytes T CD4. Lorsque ceux-ci sont inférieurs à 200/mm^3, les infections opportunistes surviennent alors avec l'apparition du sida clinique. Outre le rôle déterminant de cette activation immunitaire et de l'inflammation qui en résulte sur la déplétion CD4, des données récentes de plus en plus nombreuses suggèrent son rôle délétère sur la survenue plus fréquente d'événements tels que des événements cardiovasculaires, des atteintes rénales et peut être même certains cancers, comme certains lymphomes. Ceci a d'ailleurs amené la communauté scientifique à se poser la question du bénéfice potentiel de débuter le traitement plus précocement.

HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION VIH

En l'absence de traitement antirétroviral, la quasi-totalité des patients infectés par le VIH évolue vers le sida, expression clinique de la phase ultime.

L'infection VIH symptomatique est caractérisée par :

- des signes propres liés à la réplication virale ou à des atteintes spécifiques du VIH (encéphalite) ;
- des manifestations infectieuses liées à l'immunodépression, telles que des infections opportunistes mineures (candidose orale) ou majeures (pneumocystose, toxoplasmose). Ces infections dites opportunistes n'affectent généralement que des patients très immunodéprimés. Elles sont de nature soit :
  - ➢ endogène, liées à un organisme persistant à l'état latent dans l'organisme depuis la primo-infection (cytomégalovirus, herpès virus ou toxoplasmose) et se réactivant à l'occasion de l'immunodépression,
  - ➢ exogène provenant de l'environnement (cryptococcose, mycobactérie atypique…) ;
- des manifestations tumorales :
  - ➢ sarcome de Kaposi lié à la réactivation de l'infection HHV8,
  - ➢ lymphome B lié le plus souvent à une activation dérégulée de l'EBV (Epstein-Barr Virus).

Les paramètres biologiques clés permettant d'apprécier le stade de l'infection VIH sont :

- les lymphocytes CD4 qui mesurent le capital immunitaire ;
- la charge virale plasmatique qui évalue l'intensité de la réplication virale. Plus la charge virale est élevée, plus la diminution des lymphocytes CD4 est rapide.

Différentes études de cohorte ont montré clairement les éléments suivants :

• il existe un seuil à partir duquel le risque d'infection opportuniste est considérablement majoré (CD4 < $200/mm^3$). Tout l'objectif de la thérapeutique antirétrovirale est donc de rester au-dessus de cette valeur; certaines données épidémiologiques récentes suggèrent même que l'objectif à atteindre pour une espérance de vie identique à celle des sujets non infectés par le VIH serait de 500 $CD4/mm^3$;

• la baisse des lymphocytes CD4 liée à la réplication virale est d'environ 50 à 100 $CD4/mm^3$ par an. Ainsi, chez un sujet ayant initialement environ 1 000 CD4, il faut 10 à 15 ans pour atteindre le seuil de 100 $CD4/mm^3$;

• l'âge est un facteur accélérant la progression de l'infection VIH.

En revanche, il n'existe pas de lien entre le mode de contamination (groupe à risque) et la progression de la maladie VIH.

Enfin, il existe un pourcentage faible de patients infectés par le VIH (de l'ordre de 5 %) chez lesquels l'évolution de l'infection est beaucoup plus lente. On les qualifie d'asymptomatiques long terme. Certains même ont des charges virales non détectables en l'absence de traitement *(« elite controllers »)*. Ces patients, importants pour comprendre les mécanismes potentiels de contrôle de l'infection VIH, sont caractérisés par une réponse immunitaire CD4 et CD8 spécifique très forte qui est dirigée contre le virus. Ils ont aussi plus souvent un corécepteur CCR5 génétiquement défectueux et un profil génétique HLA particulier.

2 COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC DE L'INFECTION PAR LE VIH ?

A.-G. MARCELIN

TESTS VIROLOGIQUES DE DIAGNOSTIC ET DE SUIVI DE L'INFECTION PAR LE VIH

Le diagnostic indirect ou sérologique de l'infection VIH est fondé sur la détection des anticorps anti-VIH dans le sérum et reste, dans la majorité des cas, l'approche diagnostique la plus pertinente et la plus accessible. Pour le suivi virologique d'un patient infecté, la mesure directe de l'ARN viral dans le plasma est le test qui permet d'évaluer l'intensité de la réplication virale dans l'organisme.

QUELS SONT LES OUTILS VIROLOGIQUES ?

Diagnostic sérologique de l'infection VIH

Tests de dépistage

La détection des anticorps anti-VIH repose sur la réalisation et la visualisation d'une réaction antigène – anticorps entre les anticorps sériques du sujet infecté et des antigènes viraux produits en laboratoire. La méthode de référence est actuellement la méthode immuno-enzymatique de type ELISA. Celle-ci demande seulement quelques heures, donne des résultats reproductibles et est automatisable. Selon les antigènes utilisés et les particularités techniques de la réaction, on distingue des tests ELISA de première, deuxième et troisième générations.

Les tests sérologiques de première et deuxième générations ne mettent en évidence que des anticorps de la classe des IgG.

Les tests de troisième génération, qui constituent la majorité des tests utilisés actuellement, détectent les IgM et les IgG. Les industriels qui produisent les trousses diagnostiques veillent actuellement à ce que les antigènes utilisés soient les plus représentatifs possibles de l'ensemble des souches virales en circulation. Les tests homologués permettent de détecter des anticorps contre les divers VIH1 des groupes M et O et contre les différents sous-types de VIH2. Globalement, les tests homologués actuels sont très sensibles et

spécifiques ; ils permettent la détection d'une primo-infection VIH 22 jours en moyenne après la date présumée de contage.

Une nouvelle catégorie de tests dits de quatrième génération est désormais largement utilisée. Ces trousses permettent la détection combinée de la protéine p24 du VIH1 et des anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2 de type IgM et IgG, réduisant ainsi de quelques jours la fenêtre sérologique (en moyenne, 2 à 5 jours par rapport aux tests ELISA dépistant seulement les anticorps).

Des tests dits rapides (réponse en moins de 30 minutes par lecture visuelle) sont aussi disponibles et facilement réalisables sans appareillage sophistiqué. Si ces tests sont performants pour dépister les anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2 au cours de la phase chronique de l'infection, ils n'offrent cependant pas, de l'avis général, le même niveau de sensibilité que les tests de troisième et quatrième générations au cours de la primo-infection. Ils constituent un recours pour les situations d'urgence et certains d'entre eux permettent, de plus, de différencier les infections à VIH1 des infections à VIH2.

La législation française actuelle impose l'utilisation de deux trousses sérologiques différentes pour la recherche d'une séropositivité (deux tests ELISA ou un test ELISA associé à un test rapide).

Tous les tests de dépistage comportent le risque de résultats faussement positifs malgré leur très bonne spécificité (99,2 à 99,8 %). Cette limite impose, en cas de positivité ou de discordance, le recours à des tests de confirmation.

Tests de confirmation

Il est recommandé de faire un test de confirmation sur le premier prélèvement, en cas de positivité ou de discordance des deux tests ELISA, afin d'orienter le diagnostic le plus rapidement possible. Mais il n'en demeure pas moins qu'un second prélèvement de sérum est obligatoire pour refaire les tests et poser définitivement le diagnostic d'infection à VIH. En France, c'est un test utilisant la technique du Western Blot qui permet de confirmer le diagnostic et de lancer le processus de déclaration obligatoire.

Diagnostic direct

Détection de l'antigène p24

Les antigènes viraux circulants correspondent aux particules virales et aux protéines virales libres. Les méthodes ELISA commercialisées détectent essentiellement la protéine p24 du VIH1. La positivité de la réaction doit être confirmée par un test de neutralisation qui inhibe spécifiquement la détection de l'antigène et permet ainsi d'exclure un éventuel faux positif. La recherche de l'antigène p24 dans le sérum est actuellement indiquée lors d'une suspicion de primo-infection, notamment lors de la période durant laquelle les anticorps ne sont pas encore détectables. Comme il est indiqué plus haut, la recherche de l'antigène p24 est associée à celle des anticorps anti-VIH1 et VIH2 dans les tests de dépistage de quatrième génération.

DIAGNOSTIC DE LA SÉROPOSITIVITÉ VIH CHEZ L'ADULTE

La technique de référence est le Western Blot, où les protéines virales sont séparées par électrophorèse avant d'être transférées sur une membrane de nitrocellulose.
La présence d'anticorps contre une protéine donnée est révélée par une réaction immuno-enzymatique qui matérialise la position de la protéine sous la forme d'une bande colorée.
Un résultat est négatif quand aucune bande ne correspond à une protéine virale. Un sérum riche en anticorps anti-VIH1, tels que ceux qui sont utilisés comme témoins positifs, donne en revanche de nombreuses bandes.
Des critères de positivité ont été définis : un sérum est considéré comme positif en présence d'au moins deux anticorps dirigés contre des glycoprotéines d'enveloppe codées par le gène *env* (gp160, gp120, gp41), ces anticorps étant associés à au moins un anticorps dirigé contre une protéine interne du virus (protéines de core codées par le gène gag p55, p24, p17 ou protéines enzymatiques codées par le gène pol p66, p51, p31). Un Western Blot qui ne présente pas ces critères est dit indéterminé.
Un des intérêts de ces tests est de mettre en évidence des cas de primo-infection sur la base de profils incomplets (par exemple, réactivité contre les protéines gp160 et p24 ou contre les glycoprotéines gp160 et gp120).
Un profil incomplet vis-à-vis des protéines codées par le gène *env* peut faire suspecter une infection par un VIH1 du groupe O, notamment chez un patient venant d'Afrique Centrale. L'interprétation du Western Blot spécifique du VIH2 suit des règles comparables à celles du VIH1, mais les poids moléculaires des protéines du VIH2 sont légèrement différents par rapport au VIH1 (par exemple, les glycoprotéines d'enveloppe mentionnées dans les trousses diagnostiques pour le VIH2 sont les gp140, gp105 et gp36). La différenciation entre une infection par le VIH1 et le VIH2 lors du test de confirmation est importante en raison des différences de pathogénicité des deux virus.

Isolement du VIH en culture de cellules

La production du VIH1 en culture cellulaire est une méthode longue, coûteuse et nécessitant des laboratoires de haute sécurité. L'isolement viral se fait à partir des cellules mononucléées sanguines ou du plasma, grâce à l'adjonction de cellules mononucléées de donneurs sains qui servent de support pour la multiplication virale. La multiplication virale est détectée par l'apparition de l'antigène p24 et/ou d'une activité enzymatique de transcription inverse dans le milieu de culture. La culture cellulaire est entretenue et étudiée pendant plusieurs semaines.

Le VIH2 est isolé par une procédure identique et sa présence est détectée par son activité transcriptase inverse. Du fait des réactions croisées, il est souvent détecté par les techniques ELISA, utilisées pour la mise en évidence de l'antigène p24 du VIH1, ou par celles utilisées pour la recherche des antigènes du SIV.

Actuellement, la recherche de virus par culture reste intéressante en cas de virus variants non reconnus par les techniques moléculaires, mais est rarement pratiquée.

Quantification de l'ARN viral plasmatique

La mesure directe par RT-PCR *(Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction)* de l'ARN viral dans le plasma est le test qui permet d'évaluer l'intensité de la réplication virale. C'est un test couramment utilisé dans la surveillance d'un patient infecté par le VIH qu'il soit traité ou non. Les tests de quantification de charge virale sont le plus fréquemment prescrits pour le suivi virologique d'un patient infecté qu'il soit traité ou non. Ils peuvent également être prescrits en cas de suspicion de primo-infection, car l'ARN viral plasmatique est le marqueur qui apparaît le plus précocement après le contage (8 à 17 jours, 10 jours en moyenne) ou dans le cadre du diagnostic de l'infection chez l'enfant né de mère séropositive. Le prélèvement de sang doit être fait sur EDTA et, du fait de la fragilité du virus, le plasma doit être décanté et congelé dans les 6 heures qui suivent le prélèvement. Quatre trousses commerciales sont actuellement disponibles (tableau 2.I). Toutes ces techniques peuvent donner des résultats faussement positifs dans les valeurs proches du seuil de détection. Aussi, celles-ci ne doivent pas être utilisées à visée diagnostique. On considère qu'une variation de la charge virale n'est significative que si elle atteint un facteur 3 en expression arithmétique (0,5 $\log_{10}$ en expression logarithmique). Il est important de suivre un patient avec des mesures de charge virale faites avec la même technique.

Aucun de ces tests commerciaux ne permet la quantification de l'ARN du VIH2. Récemment mise au point, cette mesure n'est disponible que dans

Tableau 2.I. *Sensibilité et spécificité de quelques trousses de quantification moléculaire de l'ARN plasmatique du VIH1*

Sensibilité				
Nom commercial (firme productrice)	*Technique*	*Prise d'essai (mL)*	*Seuil de détection (copies ARN/mL)*	*Détection des variants viraux*
TaqMan HIV-1 Monitor (Roche)	Amplification génique (RT-PCR temps réel)	1	40	Groupe M*, sous-types A-H
RealTime HIV-1 (Abbott)	Amplification génique (RT-PCR temps réel)	1	40	Groupe M*, sous-types A-G et groupe O
Versant HIV-1 RNA 3.0 Assay (Bayer)	Hybridation amplifiée (ADN branché)	1,0	75	Groupe M*, sous-types A-G
NucliSens Easy HIV-1 (Biomérieux)	Amplification génique (RT-NASBA)	1	50	Groupe M*

* Le groupe M est le groupe majoritaire du VIH1, dont fait parti le sous-type B qui prédomine dans les pays occidentaux; en Afrique et en Asie, les sous-types A, C, D et E… sont fréquemment retrouvés en circulation.

certains laboratoires spécialisés. La charge virale VIH2 est beaucoup plus faible que celle qui est mesurée dans l'infection par le VIH1, ce qui va dans le sens des données d'évolution clinique de cette infection.

Amplification de l'ADN proviral

La détection de l'ADN proviral consiste à mettre en évidence certaines régions du génome viral, intégré au génome cellulaire par amplification génique et plus particulièrement par PCR en temps réel qui permet également la quantification de l'ADN proviral dans les cellules mononucléées circulantes. La PCR ADN est actuellement utilisée pour le diagnostic de l'infection de l'enfant né de mère séropositive, mais la quantification proprement dite de l'ADN proviral, réservée aux essais thérapeutiques, n'est pas disponible en pratique courante et la place de ces nouvelles méthodes dans le suivi virologique des sujets traités est encore discutée.

Tests de résistance aux antirétroviraux

Les recommandations nationales préconisent l'utilisation des tests génotypiques de résistance au moment du diagnostic de l'infection VIH ou avant de démarrer un traitement antirétroviral et pour optimiser le choix des traitements antirétroviraux dans certaines situations cliniques : en cas d'échappement thérapeutique ou lors de la grossesse en cas de charge virale non contrôlée, ou chez les femmes prétraitées par antirétroviraux avant la grossesse. La technique consiste à amplifier les régions cibles de la thérapeutique (transcriptase inverse, protéase, enveloppe et, très récemment, intégrase) par amplification génique, puis à les analyser ensuite par détermination de la séquence nucléotidique. Ainsi, on connaît actuellement les principales mutations associées à la résistance de chaque molécule antirétrovirale, et des algorithmes d'interprétation des tests génotypiques de résistance pour les molécules disponibles sont produits et mis à jour régulièrement par le groupe résistance AC11 de l'ANRS (www.hivfrenchresistance.org).

AFFIRMER LE DIAGNOSTIC D'INFECTION À VIH

Diagnostic de l'infection VIH chez un sujet adulte

Le diagnostic sérologique des anticorps anti-VIH1 et VIH2 doit être pratiqué en première intention. Deux tests ELISA (ou un test ELISA et un test rapide) sont pratiqués sur le sérum du sujet suspect d'infection :

- si le résultat est doublement négatif, on peut affirmer l'absence de séroconversion vis-à-vis du VIH et donc l'absence d'infection par le virus, sauf dans le cas d'une suspicion de primo-infection récente (contact à risque datant de moins de 3 mois);
- si le résultat est discordant ou doublement positif, on a recours au Western Blot comme test de confirmation.

En cas de positivité de ce test (*cf.* les critères de positivité, p. 10) ou en cas de doute (présence de bandes correspondant aux protéines du VIH1 mais ne remplissant pas les critères de positivité), il faut contrôler les résultats sur un deuxième prélèvement, pour pallier une erreur éventuelle dans l'identification du premier prélèvement. Un Western Blot indéterminé peut traduire une séroconversion en cours contre le VIH1, une infection VIH2 avec des anticorps donnant des réactions croisées ou une réactivité non spécifique vis-à-vis de certaines protéines virales. Il importe alors de pratiquer un Western Blot VIH2 et de refaire après quelques semaines un Western Blot VIH1. Si, dans l'un ou l'autre cas, les critères de positivité sont remplis, le diagnostic d'infection VIH peut être affirmé. Si le Western Blot reste indéterminé ou se négative, le diagnostic d'infection est exclu.

Depuis 2003, l'infection par le VIH, quel qu'en soit le stade, fait partie des maladies à déclaration obligatoire. C'est le biologiste qui, devant un nouveau diagnostic d'infection VIH, transmet au médecin prescripteur le résultat du test pratiqué, ainsi que le formulaire épidémiologique de notification. Dans un souci de confidentialité des données et de respect de l'anonymat, il a été mis en place un système à la source par l'Institut de veille sanitaire (InVS) qui permet le codage des données d'identification. Les centres de dépistage anonyme et gratuit ne sont pas concernés par ce dispositif.

Diagnostic de l'infection VIH chez l'enfant né de mère séropositive

Les anticorps maternels transmis persistent pendant une grande partie de la première année de vie; cette persistance rend le diagnostic sérologique chez l'enfant très difficile pendant cette période. La diminution globale des anticorps chez les enfants non infectés ou, au contraire, la réapparition de certains anticorps chez les enfants infectés ne peuvent être affirmées de façon nette qu'après de longs mois de surveillance.

Le diagnostic direct du virus est, dans ce cas, l'approche la plus pertinente. L'isolement et l'amplification génique offrent des performances comparables et complémentaires, permettant de déceler, dans la majorité des cas, l'infection dans le premier trimestre de la vie et souvent dès la naissance. En pratique, la recherche du virus par les techniques moléculaires (PCR ADN à partir des cellules sanguines et PCR ARN-VIH plasmatique) est effectuée à la naissance, puis à 1, 3 et 6 mois d'âge de l'enfant. Un résultat positif plus tardivement est en faveur d'une infection acquise au moment de l'accouchement.

Pour affirmer qu'un enfant n'est pas infecté, il faut deux prélèvements négatifs après l'âge d'un mois en l'absence de traitement antirétroviral de l'enfant ou hors période de traitement, s'il y a eu traitement préventif de la transmission virale.

Pour affirmer qu'un enfant est infecté, il faut deux prélèvements positifs. Un résultat positif à la naissance est en faveur d'une infection *in utero*. En cas d'allaitement maternel, il est nécessaire de rechercher l'infection dans les 3 mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement.

En ce qui concerne le VIH2, seules les techniques de PCR ADN ou de culture peuvent être utilisées dans le cadre du diagnostic de l'infection chez l'enfant, car la PCR ARN-VIH2 n'a pas été validée dans ce contexte. La recherche de virus par culture reste également intéressante en cas de souches virales atypiques non reconnues par les techniques moléculaires.

Au-delà de l'âge de 18 mois, les techniques sérologiques peuvent être utilisées selon le même algorithme que celui employé pour le diagnostic de l'infection chez l'adulte.

Diagnostic d'une primo-infection

Après contage, le VIH se multiplie silencieusement dans l'organisme pendant une dizaine de jours, puis survient une virémie contemporaine éventuellement de manifestations cliniques de primo-infection observées dans environ la moitié des cas. Cette virémie précède la séroconversion. Dans cette phase de latence sérologique, la PCR, l'isolement viral et l'antigénémie détectent la virémie primaire, ce qui permet d'anticiper de quelques jours le diagnostic sérologique de l'infection. Le gain de temps pour le diagnostic de l'infection tend à diminuer grâce aux progrès des tests de dépistage sérologique qui permettent actuellement la détection des anticorps sériques dès le vingt-deuxième jour après le contage. L'ARN viral est détectable environ 10 jours et l'antigénémie p24 environ 15 jours après le contage (fig. 2.1). Il est donc recommandé, en cas de suspicion de primo-infection, de pratiquer une recherche d'anticorps anti-VIH et une recherche d'ARN plasmatique ou, à défaut, une recherche d'antigène p24. Il est important de souligner l'intérêt d'étudier deux échantillons consécutifs prélevés à quelques jours d'intervalle pour déceler une évolution des différents marqueurs. Le diagnostic d'infection VIH n'est définitif que lorsque la séroconversion a été révélée ; le délai moyen d'apparition des anticorps après le contage est de 4 à 6 semaines.

Quant au risque des dons de sang ou d'organes potentiellement en phase de primo-infection, l'adjonction de la détection de l'antigénémie ou de la PCR aux mesures systématiques de dépistage sérologique des donneurs à risque a été discutée. Dans l'état actuel des connaissances, aucune de ces deux procédures n'apporte de bénéfice évident concernant le risque résiduel de transmission transfusionnelle du VIH. Pour les dons d'organe, l'antigénémie est recherchée obligatoirement en association avec la sérologie et la PCR est souvent utilisée en complément.

Souches virales atypiques

Des cas d'infection patente à VIH sans profil sérologique typique ont été décrits, suggérant la possibilité de variants viraux n'induisant pas la même réponse immunitaire que les VIH1 ou VIH2 conventionnels. Cette approche a permis d'identifier, au sein des VIH1, les variants des groupes O et N qui diffèrent significativement des virus du groupe majoritaire M. L'isolement viral avec détection d'une activité transcriptase inverse dans le milieu de culture reste alors le meilleur recours pour le diagnostic et les études ulté-

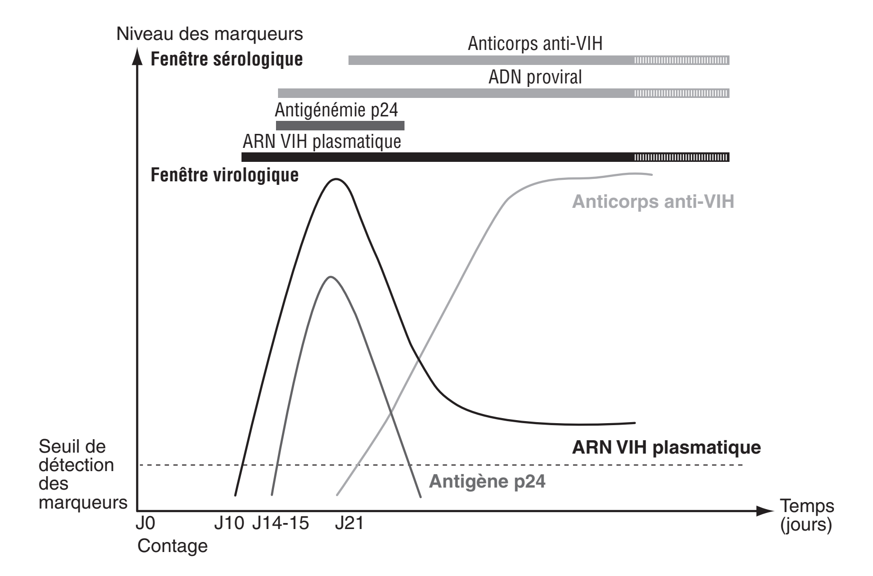


Fig. 2.1. *Évolution des marqueurs virologiques de l'infection par le VIH.*

rieures concernant ces variants. En effet, les approches moléculaires fondées sur l'amplification génique peuvent être en défaut du fait d'un appariement défectueux des amorces, si les différences génétiques entre le virus recherché et les souches de référence sont importantes. Ces échecs de la détection moléculaire concernent les VIH1 des groupes O et N mais aussi certains sous-types du groupe M (tableau 2.I). Des efforts doivent donc être réalisés sur le développement de techniques de quantification virale détectant tous les variants viraux dans la mesure où l'on constate actuellement une augmentation de la prévalence des infections à sous-type non B en Europe et aux États-Unis.

CONCLUSION

L'arsenal des méthodes d'étude virologique des infections à VIH s'est considérablement développé ces dernières années. Des combinaisons adaptées des différentes techniques permettent de répondre à la majorité des problèmes posés par le diagnostic et le suivi de ces infections. Cependant, aucune méthode ne peut à elle seule fournir un marqueur universel, adapté à toutes les situations et de surcroît parfaitement accessible pour tous les laboratoires impliqués. La nécessité d'associer plusieurs techniques souvent coûteuses et le développement de nouvelles méthodes encore plus sensibles induisent des problèmes logistiques et éthiques qu'il faut continuer à prendre en compte.

3 LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE FACE AU DIAGNOSTIC D'UNE INFECTION PAR LE VIH

N. KTORZA

Les chiffres publiés en novembre 2007 par l'Institut de veille sanitaire (InVS) concernant l'épidémie en France métropolitaine et dans les départements français d'Amérique mettent en évidence une tendance à la baisse des nouveaux cas diagnostiqués de VIH/SIDA : 6 300 cas estimés pour l'année 2006 contre 6 700 en 2005.

On peut se réjouir aussi de l'amélioration de la précocité du dépistage et de la prise en charge en 2006 par rapport aux années précédentes. Cependant, sur les 6 300 personnes ayant découvert leur séropositivité, un quart seulement a été dépisté moins de 6 mois après la contamination. Soixante-quinze pour cent des personnes ayant donc contracté l'infection ont été dépistés dans des délais plus ou moins longs, parfois au stade maladie. En effet, parmi les nouveaux diagnostics de sida en 2006, moins d'une personne sur cinq a bénéficié d'un traitement antirétroviral avant que la maladie ne se déclare. Il faut souligner ici la plus forte proportion d'étrangers contaminés par rapports hétérosexuels, étant plus fragiles socialement et ayant un moindre recours au dépistage et aux soins.

Le premier motif de dépistage reste la présence de signes cliniques ou biologiques (25 % des femmes et 35 % des hommes); 16 % des femmes et 25 % des hommes se font dépister du fait d'une exposition à risque.

En dépit de ces données encourageantes, la nécessité d'un dépistage précoce reste un souci d'actualité quand l'on sait que le retard à l'accès aux soins augmente de quatorze fois le risque de mortalité dans les 6 mois qui suivent l'entrée dans le système de soins.

Les années qui viennent verront probablement une approche différente dans la pratique du dépistage avec un recours notamment à des tests de dépistage rapide, hors laboratoires de biologie. Le CNS (Conseil national du sida) recommandait dans son rapport de novembre 2006 que ces tests soient réalisés par des associations humanitaires et de lutte contre le sida sous responsabilité médicale.

Ne pas attendre la survenue de signes cliniques ou la demande spontanée de personnes sachant avoir pris un risque pour proposer un test de dépistage doit faire partie intégrante de la pratique quotidienne des médecins aujourd'hui.

Quelles sont donc, aujourd'hui, les occasions de se faire dépister ? Dans quelles circonstances un médecin doit-il proposer un test de dépistage ?

MODALITÉS DE DÉPISTAGE

Dépistage organisé

Il n'y a pas de dépistage en France effectué sans l'assentiment du patient.

La prescription d'une sérologie VIH, même dans une démarche de routine, doit être précédée d'une explication sur son utilité et sur son interprétation.

Un test de dépistage est systématiquement effectué à l'occasion d'un don de sang, de sperme, d'organe, de tissu ou de lait maternel, ce qui a permis de rendre ce mode de transmission exceptionnel. Le test est systématiquement proposé par le praticien lors de l'établissement du certificat prénuptial. Le mariage ne correspond plus de nos jours à un facteur de risque particulier et cette procédure peut paraître obsolète. Elle permet néanmoins d'aborder, dans un contexte dédramatisé car non pathologique, des sujets de prévention générale ou plus ciblée. Cependant, il est probable que ce certificat soit voué à disparaître et donc qu'une occasion de proposer le test disparaisse avec lui.

La loi n° 93-121 du 27 janvier 1993 stipule qu'un test VIH doit être proposé à toute femme enceinte à l'occasion du premier examen prénatal.

La grossesse est un moyen de dépistage pour 17 % des femmes (22 % chez les femmes africaines, 9 % chez les Françaises).

Sachant les implications en termes de choix de poursuite de grossesse, de prise en charge thérapeutique, de décisions obstétricales en cas de séropositivité VIH qui visent à traiter la mère et à éviter la transmission maternofœtale, l'incitation au dépistage volontaire des femmes enceintes est une nécessité majeure.

La proposition doit être répétée au cours de la grossesse selon l'avis du Conseil national du sida.

Mais pourquoi ne pas profiter de ce moment propice pour le proposer aussi au conjoint ? Sachant que les deux tiers des 18 – 24 ans n'ont jamais fait de test, cela peut être aussi l'occasion pour le futur père de se poser la question de son statut sérologique.

Dépistage à la demande d'un consultant

Consultation ou appel téléphonique en urgence après une exposition récente

Il s'agit parfois d'un risque réel et récent tel que :

- un rapport sexuel non protégé ou avec une rupture de préservatif, avec un(e) partenaire infecté(e) par le VIH ;
- un échange de seringue lors d'un usage de drogue ;

• une piqûre accidentelle avec une aiguille lors d'un soin ou d'un prélèvement auprès d'un patient infecté.

La question immédiate n'est pas celle du dépistage mais celle du traitement antirétroviral en urgence. Il n'appartient pas au médecin généraliste d'en poser l'indication face parfois à des situations complexes. En revanche, le principe de ce traitement doit être connu afin que l'orientation vers un service compétent soit faite au plus vite.

C'est à la suite d'une consultation dans un service spécialisé en milieu hospitalier, qui assure la prise en charge des personnes infectées par le VIH, que la décision est prise.

La délivrance des médicaments, remboursés à 100 % par l'assurance maladie, est réalisée par la pharmacie hospitalière. En dehors des heures ouvrables, c'est au service des urgences, qui reste alors la seule filière de prise en charge, que doit être adressé le patient. Le médecin urgentiste peut être aidé dans sa prise de décision par un médecin référent joint par téléphone.

Ce sont les DDASS qui gèrent, en lien avec les COREVIH, l'organisation du dispositif d'urgence permettant d'accueillir, diriger et éventuellement traiter les personnes exposées accidentellement au VIH. En pratique, tous les services d'urgence sont capables soit d'orienter le patient vers un service spécialisé, soit de le prendre en charge.

Lorsque l'indication est posée, la mise en œuvre du traitement doit être la plus rapide possible, de façon optimale dans les 4 premières heures et au plus tard dans les 48 heures. Pour chacune des situations à risque, une grille d'aide à la décision thérapeutique a été définie ; elle prend en compte le bénéfice lié à la possibilité d'une réduction du risque de transmission du VIH et le risque d'effets indésirables graves liés au traitement.

Il est donc important de savoir qu'on ne peut proposer ou imposer un délai d'attente de plus de 48 heures aux sujets exposés à un risque de contamination au VIH.

Consultation différée après exposition

Bien souvent, le risque est craint plutôt que véritable. Il reflète parfois la culpabilité d'une relation extraconjugale, la crainte de pouvoir infecter sa femme, son mari ou son compagnon après une relation de passage pas toujours protégée. La demande n'est pas toujours exprimée clairement : la personne en consultation, qui n'a pas forcément envie d'entrer dans les détails intimes de sa vie (souvent auprès du médecin de famille), souhaite un « bilan ».

C'est au médecin de décrypter cette demande sous-jacente, de la replacer dans un contexte médical en s'efforçant de se dégager de tout regard moral et d'établir une relation de confiance afin de rassurer et d'amener le patient à pratiquer un test de dépistage sans anxiété excessive.

Cette anxiété est parfois entretenue par la crainte que le test ne soit pas concluant au moment du prélèvement. Il s'agit d'être rassurant et précis. La sensibilité des deux tests ELISA de quatrième génération dont on dispose

actuellement permet d'éliminer une infection VIH un mois après le risque supposé dans 99 % des cas. Un délai de 3 mois entre le contage présumé et le test est suffisant pour qu'un test sérologique négatif élimine de manière certaine la contamination.

Cette consultation est l'occasion de donner des conseils de prévention, de rappeler ou de faire connaître les modes de transmission et d'éclaircir avec le patient les raisons qui l'ont amené à la négligence du risque ou parfois à la recherche du risque.

Dépistage à la demande du médecin

Dans une population à risque d'exposition

Il peut exister une réticence à proposer facilement un test de dépistage chez des personnes supposées avoir été ou être exposées à une infection VIH de crainte d'être intrusif, suspicieux, surtout face à des personnes qui ne sont pas en demande de dépistage ou qui ignorent avoir pris un risque.

Il faut cependant avoir à l'esprit que la position, l'investissement de confiance, la reconnaissance scientifique et l'assurance dans la confidentialité permettent au médecin, lors d'une consultation basée sur l'intérêt attentif du patient, de proposer un dépistage VIH au même titre qu'une autre démarche de prévention.

Ainsi, le médecin se doit d'aborder la question de la séropositivité chez un patient ayant une histoire passée ou présente de toxicomanie intraveineuse, chez un patient originaire d'Afrique, chez un sujet homo- ou hétérosexuel à partenaires sexuels multiples ou ayant des antécédents de maladie sexuellement transmissible.

Lors d'une demande de contraception

C'est souvent le moment privilégié pour aborder auprès des jeunes femmes les questions de risque d'une infection sexuellement transmissible (IST) dans un cadre plus large que la seule prévention du sida. Se trouvent posés, tels qu'ils sont vécus dans la réalité, à la fois le désir de prévenir une grossesse et celui de se protéger d'éventuelles infections.

Que les jeunes nés dans les années quatre-vingt n'aient pas vécu les années noires du sida, que la crainte se soit éloignée avec les progrès thérapeutiques, qu'une moindre place soit faite dans les médias sur la maladie ou que l'ignorance des comportements à risque en soit l'explication, l'usage du préservatif n'est pas systématique dans la génération qui aborde l'âge des premières relations sexuelles.

Loin des discours tout faits et des messages généraux de prévention, le médecin consulté peut donner un conseil personnalisé et adapté notamment lors d'une première demande de contraception. C'est l'occasion de rappeler que :

• le préservatif masculin reste le moyen le plus efficace pour se protéger du sida et des IST. La plupart des jeunes en ont déjà vu avant une première relation sexuelle mais ne savent pas toujours l'utiliser correctement;

• c'est un moyen de contraception imparfait et le premier risque d'un « accident de préservatif » ou de l'absence de préservatif est une grossesse non désirée. La pilule du lendemain doit être systématiquement rappelée comme contraception de secours sans nécessité de recours médical;

• le préservatif peut être abandonné au profit d'une pilule contraceptive quand une relation de couple stable s'installe et après avoir passé conjointement un test de dépistage. Ce test peut être effectué trois mois après le début des relations sexuelles entre les deux partenaires. Pour faciliter la démarche, il est nécessaire de faire comprendre qu'il ne s'agit pas d'un problème de confiance et que la demande de test ne reflète pas une mise en doute de la vie ou de la parole de l'autre mais que c'est un moyen de s'assurer simplement que le préservatif peut être abandonné en toute sécurité;

• le préservatif reprend toute sa place en cas de relations sexuelles en dehors du couple.

Infection sexuellement transmissible (IST)

Si le nombre d'IST a diminué de manière très importante à partir des années 1980 en relation avec la peur du sida, on assiste à une résurgence de la syphilis et de la gonococcie depuis 1998 dans les pays occidentaux, ce qui témoigne d'un relâchement des précautions lors des rapports sexuels notamment dans la population homosexuelle masculine.

Outre le fait qu'une IST est le témoin de rapports sexuels non protégés, on sait que celles-ci, par l'intermédiaire de l'inflammation génitale, des érosions ou ulcérations génitales dont elles sont responsables, favorisent la transmission et l'acquisition de l'infection VIH.

Le diagnostic de gonococcie, de syphilis, d'herpès génital ou anal, d'infections à Papillomavirus (HPV) impose la demande de dépistage VIH.

Interruption volontaire de grossesse

Il n'est pas systématiquement proposé un test de dépistage VIH ainsi que des autres IST aux patientes recourant à l'IVG; pourtant la prévalence de l'infection est quatre fois plus élevée chez ces femmes en comparaison de celles qui poursuivent leur grossesse.

Devant des symptômes cliniques associés à l'infection

En dehors des signes cliniques révélateurs d'une infection opportuniste qui font évoquer d'emblée une infection VIH chez des patients non dépistés (tuberculose, pneumocystose, toxoplasmose cérébrale…), on retrouve souvent dans les antécédents des patients infectés, des manifestations cliniques mineures, non spécifiques du VIH mais qui peuvent alerter pour peu que le contexte s'y prête : un zona chez un adulte jeune (son incidence est 15 à

16 fois plus élevée chez les patients infectés par le VIH), une dermite séborrhéique chronique récurrente, des pneumopathies bactériennes récidivantes, des symptômes ORL récidivants (candidoses oropharyngées ou parotidites répétées), un herpès anal ou génital chronique, des dysplasies et des carcinomes du col chez la femme, de la fièvre, des polyadénopathies ou une altération de l'état général inexpliquée (tableau 3.I).

OÙ FAIRE PRATIQUER UN TEST DE DÉPISTAGE DE L'INFECTION VIH ?

Il s'effectue dans :
– les laboratoires de ville, où il est remboursé à 100 % sur prescription médicale;
– certains services hospitaliers;
– les centres d'information, de dépistage et de diagnostic des IST (CIDDIST);
– les centres d'information et de dépistage anonyme et gratuit (CIDAG). Toute personne désirant se faire dépister peut le faire sans ordonnance et sans frais, ce qui peut faciliter la démarche pour des personnes en difficulté financière ou pour des mineur(e)s qui ne désirent pas que des feuilles de remboursement soient adressées à leurs parents. Un entretien est proposé avant le prélèvement et la remise du résultat est assurée par un médecin ou un psychologue;
– les centres de planification et d'éducation familiale qui offrent aussi l'avantage d'une écoute spécialisée sur la contraception et la sexualité;
– les centres de prévention maternelle et infantile (PMI), les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF);
– les centres de santé de la CPAM.
Les années à venir devraient voir se développer la possibilité de pratiquer des tests de diagnostic rapide dans les cabinets médicaux ou dans des structures associatives.

PRIMO-INFECTION VIH

Celle-ci peut être asymptomatique chez certains sujets tandis que d'autres, environ la moitié, développent un syndrome aigu de primo-infection.

La primo-infection correspond à une phase de réplication virale intense et de dissémination dans les différentes cellules cibles appartenant en particulier au compartiment lymphatique et neurologique.

Il est probable que la plupart des sujets qui développent un syndrome de primo-infection sont vus en consultation de ville. Mais les symptômes qu'ils présentent sont suffisamment peu spécifiques pour qu'ils passent inaperçus ou qu'ils soient rapportés à un tableau viral pseudogrippal ou à une mononucléose infectieuse.

Il est important de diagnostiquer l'infection à ce stade pour plusieurs raisons :

• les patients qui présentent une primo-infection symptomatique, surtout quand elle dure plus de 2 semaines, ont une évolution vers le sida plus rapide et plus sévère que ceux qui sont asymptomatiques. Ceux qui ont une charge

Tableau 3.I. *Quand évoquer une infection VIH en dehors d'une maladie opportuniste ?*

Symptômes pulmonaires	**Tuberculose** **Pneumopathies bactériennes récidivantes**
Symptômes cutanés/muqueux	**Dermite séborrhéique récurrente** **Zona chez un adulte jeune (surtout si multimétamérique ou récidivant)** **Leucoplasie chevelue de la langue** **Condylomes anaux et verrues vulgaires d'évolution chronique** ***Molluscum contagiosum* récurrent chez l'adulte** **Eczéma rebelle, xérose, prurit inexpliqué**
Symptômes digestifs	**Diarrhée chronique ou aiguë répétée**
Symptômes hépatiques	**Découverte d'une hépatite virale B ou C** **Hépatite CMV**
Symptômes ORL	**Candidose buccale récidivante** **Parotidites récidivantes**
Symptômes génitaux	**IST** **Herpès génital de plus de 1 mois** **Dysplasies et cancer du col**
Symptômes hématologiques	**Hyperlymphocytose avec syndrome mononucléosique (primo-infection)** **Thrombopénie immunologique** **Lymphopénie**
Symptômes généraux	**Polyadénopathies** **Altération de l'état général inexpliquée : perte de poids, asthénie, sueurs nocturnes, fièvre**

virale élevée et des CD4 bas au moment de la séroconversion ont également un plus mauvais pronostic. Ces données influencent le suivi et les futures décisions thérapeutiques;

• certains essais cliniques plaident en faveur de l'initiation d'un traitement antirétroviral lors d'une primo-infection symptomatique avec l'objectif d'une meilleure préservation et restauration immunitaire; cependant, le débat n'est pas définitivement tranché. À l'heure actuelle, il est admis que le traitement est recommandé chez les patients présentant des symptômes sévères en particulier neurologiques et/ou en cas d'infection opportuniste et chez les patients ayant un déficit immunitaire modéré à sévère au moment du diagnostic (CD4 < 350/mm^3);

• du fait de la virémie très élevée à ce stade, la transmissibilité du virus est particulièrement importante et des mesures de prévention précoces pourraient éviter la contamination de partenaires.

Signes cliniques évoquant une primo-infection VIH

Les symptômes cliniques surviennent dans un délai pouvant varier de 1 à 6 semaine(s), le plus souvent 10 à 15 jours après la contamination (tableau 3.II).

Le tableau est celui d'un syndrome pseudogrippal avec une fièvre presque toujours présente (90 %) accompagnée de céphalées, de myalgies et d'asthénie.

Dans la moitié des cas, une éruption maculopapulaire apparaît, quelques jours après le début de la fièvre, touchant le tronc et le visage, parfois les membres jusqu'aux extrémités, paumes de mains et plantes de pieds comprises. Cette éruption dure en moyenne 8 à 10 jours.

La pharyngite est très fréquente (70 %), érythémateuse, érythémato-pultacée ou pseudomembraneuse. On peut retrouver aussi des ulcérations buccales ou génitales dans le cadre de contaminations sexuelles.

Au cours de la deuxième semaine, dans plus 50 % des cas, des adénopathies apparaissent dans les aires cervicales, axillaires et inguinales ; elles persistent

Tableau 3.II. *Primo-infection VIH*

Symptômes cliniques	Fréquents : **fièvre ++** **myalgies** **céphalées** **éruption maculopapulaire** **pharyngite** **polyadénopathies**
	Moins fréquents : **diarrhée** **douleurs abdominales**
	Rares : **méningite** **mono- ou polyradiculonévrite** **infection opportuniste**
Symptômes biologiques	**Leuconeutropénie** **Lymphopénie (première semaine)** **Thrombopénie** **Hyperlymphocytose avec syndrome mononucléosique (deuxième semaine)** **Cytolyse hépatique (2 à 10 × N)**
Diagnostic	**Antigénémie p24 : spécifique ++, détectable 15 jours après le contage pendant 1 à 2 semaines** **Charge virale VIH : sensible ++, détectable 11 jours après le contage** **Anticorps anti-VIH : détectables 20 à 45 jours après le contage**

plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Les manifestations digestives (diarrhée, douleurs abdominales) sont moins fréquentes (1/3 des cas).

Les signes neurologiques sont plus rares (10 %) ; ce sont des méningites, des méningo-encéphalites ou des atteintes périphériques telles que des mononévrites (paralysie faciale notamment) ou une polyradiculonévrite de Guillain-Barré.

Des infections opportunistes ont également été rapportées – rarement cependant – au moment de la phase de séroconversion, en relation avec l'immunodépression profonde qui peut caractériser cette période : candidose orale et œsophagienne, pneumopathie à *Pneumocystis carinii*, colite ou pneumopathie à CMV, toxoplasmose cérébrale, tuberculose…

Signes biologiques d'accompagnement

Les signes biologiques sont d'abord hématologiques : une thrombopénie (dans 45 à 75 % des cas de primo-infection) puis une leuconeutropénie (36 à 50 % des cas) sont d'abord observées (tableau 3.II). La lymphopénie concerne dans un premier temps les différentes sous-populations lymphocytaires. Si on fait un typage lymphocytaire à ce stade, on observe une diminution des lymphocytes CD4 et CD8.

Quelques jours à quelques semaines plus tard, un syndrome mononucléosique apparaît avec hyperlymphocytose. Il correspond à une augmentation des lymphocytes CD8, alors que la chute des lymphocytes CD4 persiste. Le rapport CD4/CD8 est alors inférieur à 1.

Les autres signes biologiques sont une cytolyse hépatique avec parfois une augmentation des phosphatases alcalines (tableau 3.II).

Diagnostic positif

Devant un patient pour lequel une primo-infection VIH est suspectée, trois types de tests existent permettant d'établir le diagnostic (tableau 3.II). Leur prescription dépend de la chronologie et de leur faisabilité.

Pendant la période d'incubation, soit les 10 premiers jours suivant la contamination, le virus se multiplie silencieusement dans l'organisme et il n'y a pas de marqueur virologique détectable. On se trouve dans la période muette avant que les signes cliniques n'apparaissent.

Le début de la phase virémique, précédant la séroconversion, correspond aux manifestations cliniques de la primo-infection.

Quand les premiers signes cliniques apparaissent, environ 15 jours après le contage, l'antigénémie p24 est détectable et le reste pendant 1 à 2 semaines.

La charge virale plasmatique est détectée de manière plus précoce. Le test peut se révéler positif à partir du 11e jour ; il est très sensible (100 %) mais n'est pas souvent utilisé en routine dans les laboratoires d'analyses médicales. Il existe en outre un faible pourcentage de faux positifs (3 %). Il est donc préférable de demander dans ce court laps de temps une antigénémie p24,

moins sensible (80 à 90 %) mais moins coûteuse, plus facile à réaliser et très spécifique (100 %).

Dès la troisième semaine après le contage, les anticorps sériques apparaissent et on peut demander une sérologie VIH. Les premières bandes du Western Blot permettent de confirmer le diagnostic. Si le test est négatif, il faut s'assurer que le test n'a pas été fait trop précocement après le contage présumé.

NOTIFICATION OBLIGATOIRE

De 1986 jusqu'à janvier 2003, seuls les cas de sida avérés faisaient l'objet d'une déclaration obligatoire en France. On mesurait ainsi, de façon décalée dans le temps, l'évolution du nombre de nouvelles contaminations par le VIH. Les progrès réalisés dans la prise en charge thérapeutique de l'infection VIH ont diminué considérablement l'incidence du sida en France.

Il était devenu indispensable de connaître la prévalence et l'incidence de la séropositivité VIH pour connaître le vrai visage de l'épidémie.

Depuis janvier 2003, la déclaration de l'infection VIH est obligatoire, ainsi un dispositif de notification basé sur la transmission des données entre les médecins et les biologistes libéraux et hospitaliers, les médecins inspecteurs de la DDASS et les épidémiologistes de l'InVS a été mis en place. Désormais toute confirmation d'une sérologie positive doit donner lieu à une notification obligatoire anonymisée, initiée par le biologiste et complétée dans un deuxième temps par le médecin prescripteur (même s'il a connaissance d'une sérologie VIH antérieure positive). Ce dernier l'adresse par la suite à la DDASS.

Cette notification obligatoire est couplée à une surveillance virologique des infections à VIH chez les personnes volontaires. Elle permet d'évaluer le caractère récent (moins de 6 mois) ou non de l'infection et de caractériser les différents variants du VIH par la réalisation d'un sérotypage.

En pratique, le biologiste établit le code d'anonymat, complète le premier feuillet et l'adresse à la DDASS, adresse les feuillets 2 et 3 de la notification au médecin prescripteur du test avec les résultats de celui-ci, adresse le feuillet 4 au Centre national de référence (CNR) du VIH et conserve le feuillet 5 pendant 6 mois. Les cas pédiatriques (enfants de moins de 15 ans) qui étaient jusqu'alors notifiés par les cliniciens le sont aussi par le biologiste depuis 2007.

Le médecin complète les feuillets 2 et 3, informe la personne diagnostiquée séropositive de la notification obligatoire et de l'existence d'une surveillance virologique basée sur une participation volontaire et remet au patient les deux fiches d'information. Cette surveillance ne requiert pas de prise de sang supplémentaire. Les examens sont effectués sur papier buvard à partir du premier prélèvement sanguin utilisé pour le diagnostic VIH.

Le résultat du sérotypage est communiqué au médecin par le CNR en cas de sous-type rare qui impliquerait une prise en charge thérapeutique particulière.

Le médecin adresse à la DDASS le feuillet 2 et conserve le feuillet 3 pendant 6 mois après la date de notification.

Les fiches de notification sont disponibles sur demande à la DDASS. Cette surveillance réalisée dans un cadre réglementaire offrant toutes les garanties d'anonymat doit permettre de mieux connaître, surveiller et combattre l'épidémie par des moyens de prévention adaptés.

L'efficacité de ce dispositif indispensable en matière de santé publique repose sur la participation des médecins praticiens prescripteurs des tests de dépistage et des biologistes qui les effectuent.

CONCLUSION

L'épidémie de l'infection VIH a débuté il y a plus de vingt ans et s'est installée de manière durable dans le monde. Les comportements de prévention ont tendance à se relâcher y compris chez les personnes se sachant atteintes. Le VIH tue de moins en moins dans les pays du Nord et les personnes infectées sous traitement vivent une maladie chronique avec un risque de transmission toujours présent bien que plus faible. Le dépistage précoce des personnes nouvellement infectées et la surveillance de leur nombre font partie des nouveaux enjeux que l'épidémie pose en France.

Un des rôles essentiels du médecin généraliste est d'encourager un patient à se faire dépister. En effet, il est souvent le mieux placé du fait de son accessibilité et de la proximité que lui donne sa relation d'écoute et de soins pour expliquer la nécessité du dépistage systématique, pour le proposer aux personnes à risque et pour reconnaître l'infection avant le stade sida. Cette nécessité est d'autant plus importante sachant qu'une surveillance immnunovirologique instituée tôt permet de débuter un traitement efficace avant que le patient ne soit à un stade trop avancé de l'infection et sachant que la prise en charge précoce permet de réduire le risque de transmission.

4 MANIFESTATIONS CLINIQUES OBSERVÉES AU COURS DE L'INFECTION VIH

J. GHOSN, C. KATLAMA, G. BRETON

Les manifestations cliniques de l'infection par le VIH sont extrêmement variées, souvent tardives par rapport au début de l'infection. En dehors de tout traitement, le délai médian entre la séroconversion et la survenue du sida est estimé à environ 8 ans (fig. 4.1). Le sida représente la forme tardive et compliquée de l'infection par le VIH. Le sida constitue un ensemble syndromique défini par la survenue de manifestations dites opportunistes car survenant en raison du déficit immunitaire CD4 engendré par le VIH. Il peut s'agir d'infections (bactériennes, virales, parasitaires, fungiques) ou de tumeurs. La définition du sida est indiquée dans le tableau 4.I.

Les progrès thérapeutiques majeurs accomplis dans la prise en charge de l'infection par le VIH sur le plan des antirétroviraux ont permis une diminution spectaculaire de l'incidence des maladies opportunistes. Ainsi, depuis 1996, date d'introduction des thérapeutiques hautement active (cART ou HAART) permettant de contrôler de façon plus efficace la réplication virale, la morbidité et la mortalité associées au sida à travers ces manifestations

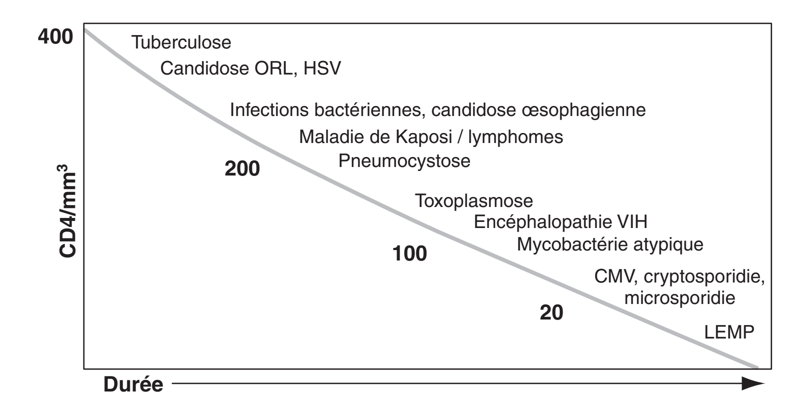


Fig. 4.1. *Principales complications cliniques majeures de l'infection VIH.*

Tableau 4.I. *Classification de l'infection VIH pour les adultes et les adolescents*

	Catégorie Clinique		
Nombre de lymphocytes T CD4+	*(A) Asymptomatique, primo-infection ou LPG*	*(B) Symptomatique, sans critère (A) ou (C)*	*(C) Sida*
≥ 500/mm³	A1	B1	C1
200-499/mm³	A2	B2	C2
< 200/mm³	A3	B3	C3

Définition du sida en Europe en 1993 (C1, C2, C3)
Définition du sida CDC aux États-Unis en 1993 (A3, B3, C1, C2, C3)
Correspondance entre valeur absolue et pourcentage des lymphocytes T CD4+ :
– CD4+ > 500/mm³ : > 29 %
– CD4+ 200-499/mm³ : 14-28 %
– CD4+ < 200/mm³ : < 14 %
LPG : lymphadénopathie généralisée

opportunistes ont diminué de plus de 85 %. Ce bénéfice est lié à la restauration immunitaire avec augmentation des CD4 suivant la réduction de la charge virale.

CLASSIFICATION EN STADES CLINIQUES PROPOSÉE PAR L'OMS

Stade clinique 1 :
1. Patient asymptomatique.
2. Adénopathie persistante généralisée.

Degré d'activité 1 : patient asymptomatique, activité normale.

Stade clinique 2 :
3. Perte de poids inférieure à 10 % du poids corporel.
4. Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermatites séborrhéiques, prurigo, atteinte fongique des ongles, ulcérations buccales récurrentes, chéilite angulaire).
5. Zona au cours des cinq dernières années.
6. Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures (sinusite bactérienne, par exemple).

Et/ou degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale.

Stade clinique 3 :
7. Perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel.
8. Diarrhée chronique inexpliquée pendant plus de 1 mois.
9. Fièvre prolongée inexpliquée (intermittente ou constante) pendant plus de 1 mois.
10. Candidose buccale (muguet).
11. Leucoplasie chevelue buccale.

►

►

12. Tuberculose pulmonaire, dans l'année précédente.
13. Infections bactériennes sévères (pneumopathie, pyomyosite, par exemple).

Et/ou degré d'activité 3 : patient alité moins de la moitié de journée pendant le dernier mois.

Stade clinique 4 :

14. Syndrome cachectisant du VIH selon la définition des CDC[1].
15. Pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii*.
16. Toxoplasmose cérébrale.
17. Cryptosporidiose, accompagnée de diarrhée pendant plus de 1 mois.
18. Cryptococcose extraplumonaire.
19. Cytomégalovirus (CMV) touchant un autre organe que le foie, la rate ou les ganglions lymphatiques.
20. Herpès cutanéomuqueux pendant plus de 1 mois ou viscéral quelle qu'en soit la durée.
21. Leuco-encéphalopathie multifocale progressive.
22. Toute mycose endémique généralisée (histoplasmose, coccidioïdomycose, par exemple).
23. Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons.
24. Mycobactériose atypique, généralisée.
25. Septicémie à salmonelles non typiques.
26. Tuberculose extraplumonaire.
27. Lymphome.
28. Sarcome de Kaposi (SK).
29. Encéphalopathie à VIH, selon la définition des CDC[2].

Et/ou degré d'activité 4 : patient alité plus de la moitié de la journée pendant le dernier mois.

(Remarque : les diagnostics sont acceptables qu'ils soient de certitude ou présomptifs.)

1. Syndrome cachectique du VIH : perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel avec diarrhée chronique inexpliquées (> 1 mois), ou asthénie chronique accompagnée de fièvre prolongée inexpliquée (> 1 mois).
2. Encéphalopathie à VIH : manifestations cliniques consistant en dysfonctionnement cognitif et/ou moteur incapacitant, perturbant les activités quotidiennes, évoluant depuis plusieurs semaines à plusieurs mois, en l'absence d'affection ou de maladie concomitante non due au VIH et suspectible d'expliquer le tableau clinique.

POUMON ET VIH

Pneumocystose ou pneumonie à Pneumocystis jirovecii

La pneumocystose (PCP) reste fréquente, souvent révélatrice d'une maladie VIH non traitée, voire non diagnostiquée. Elle survient habituellement lorsque le nombre de CD4 est inférieur à 200/mm^3 en l'absence de prophylaxie. Sa fréquence actuelle est de l'ordre de 20 %, alors qu'elle était la pathologie la

plus fréquemment rencontrée (jusqu'à 50 %) dans les formes initiales du sida en Europe et aux États-Unis.

Clinique

La pneumocystose se manifeste habituellement par une pneumopathie avec fièvre élevée, toux sèche, altération de l'état général, sans amélioration après une antibiothérapie classique (amoxicilline ± acide clavulanique, macrolides). La radiographie pulmonaire montre un infiltrat interstitiel diffus, souvent bilatéral; celle-ci peut être normale dans 10 à 15 % des cas. La gazométrie artérielle peut montrer une hypoxie sévère. Une dissociation clinicoradiologique avec symptomatologie clinique bruyante contrastant avec des signes radiologiques très pauvres est fréquente. Devant une pneumopathie interstitielle ne s'améliorant pas après une antibiothérapie bien conduite, il faut réaliser une fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire. Le diagnostic de pneumocystose est affirmé sur la présence de kystes de trophozoïtes de *P. jirovecii* dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire.

Un test de dépistage VIH s'impose si le statut sérologique récent n'est pas connu devant toute pneumonie interstitielle non résolutive après un traitement antibiotique standard.

Le traitement est à débuter en urgence dès l'hospitalisation et parfois avant la réalisation de la fibroscopie bronchique, en se basant sur le faisceau d'arguments cliniques et radiologiques (pneumopathie interstitielle hypoxémiante à évolution défavorable avec antibiothérapie classique, sérologie VIH positive avec lymphopénie…).

Traitement d'attaque de la PCP Traitement d'attaque de la PCP;

Le traitement de référence est le cotrimoxazole (*Bactrim*), à la dose de 12 ampoules par jour par voie intraveineuse dans les formes sévères ou 6 comprimés de *Bactrim* Forte par jour, pour une durée totale de 21 jours. L'adjonction d'une corticothérapie par voie générale est indiquée en cas d'hypoxie avec une PaO_2 inférieure à 70 mmHg, à la posologie initiale de 1 mg/kg/j et selon un schéma de décroissance sur 10 jours. En cas d'intolérance au cotrimoxazole, l'alternative la plus adaptée est la pentamidine par voie intraveineuse (*Pentacarinat* IV) à la posologie de 4 mg/kg/j à la seringue électrique pour une durée de 21 jours. Il faut surveiller étroitement la glycémie et la lipasémie sous pentamidine à forte dose par voie intraveineuse (risque d'hypoglycémie et de pancréatite biologique et/ou clinique). L'atovaquone constitue une alternative dans les formes peu sévères (*Wellvone*, 750 mg × 2/j en suspension buvable).

Prophylaxie secondaire de la PCP

Tout épisode de PCP doit s'accompagner d'une prophylaxie secondaire tant que persiste l'immunodépréssion : cotrimoxazole à la posologie faible 80 – 400 mg (*Bactrim* adulte, 1 cp/j). En cas d'intolérance au cotrimoxazole, les alternatives sont la pentamidine en aérosol *(Pentacarinat)* à la posologie de

300 mg/mois, l'atovaquone (*Wellvone*, 750 mg/j deux fois/j), voire la dapsone (*Disulone*, 50 à 100 mg/j).

Cette prophylaxie secondaire de la PCP peut être interrompue si sous antirétroviraux le nombre de lymphocytes CD4 circulants est redevenu supérieur à 200/mm^3 ou à 15 % des lymphocytes totaux, sur deux examens successifs espacés de 3 mois.

Tuberculose

Épidémiologie

La tuberculose représente la première cause de mortalité par maladie infectieuse dans le monde. Alors que l'incidence de la tuberculose décroît progressivement et s'est stabilisée aux environs de 10/100 000 habitants dans les pays développés en raison de l'amélioration du niveau de vie, du dépistage et des traitements, l'incidence de la tuberculose est en augmentation d'environ 5 % par an en Afrique subsaharienne et dépasse 300/100 000 habitants. L'infection par le VIH, par l'immunodépression qu'elle entraîne, multiplie par sept le risque de développer une tuberculose. Le VIH représente la principale cause à l'origine de cette expansion de la tuberculose. En France, la tuberculose constitue actuellement la pathologie classant sida la plus fréquente. L'UNAIDS estime à 14 millions le nombre de personnes infectées par le VIH et la tuberculose ; 70 % des personnes co-infectées par le VIH et la tuberculose vivent en Afrique subsaharienne et 20 % en Asie. La tuberculose représente la plus fréquente des infections définissant le stade sida et la principale cause de mortalité au cours de l'infection par le VIH en Afrique subsaharienne.

On peut estimer que 30 à 50 % des personnes infectées par le VIH et vivant en Afrique subsaharienne ont une tuberculose ou développeront une tuberculose au cours de leur vie.

Compte tenu de cette fréquence, le diagnostic de tuberculose doit être recherché de façon systématique devant tout symptôme clinique évocateur et tout particulièrement chez les patients originaires ou vivant au contact de personnes originaires de zones de forte endémie tuberculeuse. Tout diagnostic de tuberculose doit faire rechercher une infection par le VIH.

Aspects cliniques

❒ Tuberculose pulmonaire

Fréquente, elle peut se voir à n'importe quel stade de l'immunodépression. La présentation clinique de la tuberculose pulmonaire chez les patients infectés par le VIH avec une immunodépression modérée (CD4 > 200/mm^3) est comparable à celle observée dans la population générale. Les signes cliniques sont peu spécifiques (toux chronique, amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes…) mais remarquables par leur chronicité et la non-amélioration après des traitements antibiotiques probabilistes. La radiographie thoracique est évocatrice chez les patients peu immunodéprimés montrant des infiltrats lobaires supérieurs évoluant vers la cavitation. Des épanchements pleuraux et

des adénopathies médiastinales sont souvent associés. Lorsque l'immunodépression est plus marquée (CD4 < 200/mm^3), l'aspect radiologique peut être atypique (atteinte des bases, absence de caverne), voire normal, et ne doit pas faire exclure le diagnostic. L'intradermoréaction à la tuberculine n'est positive que chez les patients peu immunodéprimés.

Le diagnostic de certitude est bactériologique, il repose sur l'examen direct (recherche de bacille alcoolo-acidorésistant) et surtout la culture des expectorations recueillies, de préférence, par tubage gastrique.

La réalisation d'une fibroscopie bronchique est recommandée si les examens directs de l'expectoration sont négatifs, ce qui permet en plus de rechercher d'autres étiologies, comme par exemple une pneumocystose. La réalisation d'un antibiogramme doit être systématique pour rechercher une résistance de *Mycobacterium tuberculosis*, plus fréquente chez les patients infectés par le VIH. La prévalence des tuberculoses multirésistantes (MDR-TB : résistance izoniazide et rifampicine) est en augmentation et, au cours de l'année 2006, on a assisté à l'émergence de souche de *Mycobacterium tuberculosis* extensivement résistante (XDR-TB) à l'isoniazide, la rifampicine, les fluoroquinolones et les antituberculeux injectables. La fréquence de ces souches XDR-TB représente environ 2 % de l'ensemble des souches MDR-TB.

❐ Tuberculose extrapulmonaire et/ou disséminée

L'infection par le VIH est responsable, en particulier lorsque l'immunodépression est sévère (CD4 < 200/mm^3), d'une fréquence importante d'atteinte disséminée ou d'atteinte extrapulmonaire éventuellement associée à une atteinte pulmonaire.

Les symptômes cliniques sont souvent peu spécifiques (fièvre prolongée, amaigrissement) mais peuvent parfois prendre un aspect très aigu avec une fièvre élevée et des signes généraux évoquant une septicémie bactérienne.

Toutes les atteintes extrapulmonaires peuvent s'observer, cependant les plus habituelles sont les atteintes ganglionnaires, hépatospléniques, séreuses (pleurésie, ascite, péricardite), neurologiques (méningite, tuberculome) et urinaires. La radiographie thoracique est souvent normale et la réalisation d'une tomodensitométrie est particulièrement utile afin de rechercher des adénopathies profondes, une hépatomégalie ou une splénomégalie, par exemple. Le diagnostic repose sur l'isolement en culture de *Mycobacterium tuberculosis* qui doit être recherché systématiquement au niveau pulmonaire même en cas d'absence de signes cliniques ou radiologiques et dans les localisations suspectes les plus aisément accessibles : ponction pleurale, ascite, lombaire, biopsie ganglionnaire avec examen direct, mise en culture sur milieu de Loewenstein-Jensen et examen anatomopathologique montrant des granulomes souvent immatures chez les patients immunodéprimés mais avec de nombreux bacille alcoolo-acidorésistants à la coloration de Ziehl. Les hémocultures en milieu liquide de type *« Isolator »* peuvent aussi avoir un intérêt dans les formes disséminées. L'intradermoréaction à la tuberculine est négative dans plus de 90 % des cas. De nouveaux tests immunologiques détectant la sécrétion d'interféron gamma au contact d'antigènes spécifiques de la

tuberculose *(T. Spot-TB, Quantiféron TB gold)* sont en cours d'investigation et pourraient apporter une aide au diagnostic de tuberculose extrapulmonaire.

En cas de suspicion diagnostique sans preuve bactériologique à l'examen direct, ni histologique chez des patients avec un chiffre de CD4 < 200/mm^3, on pourra être amené à prescrire un traitement d'épreuve antituberculeux. L'amélioration clinique, l'obtention d'une apyrexie permettent de conforter le diagnostic, lequel peut être confirmé ultérieurement par la culture.

Traitement

Le traitement curatif de la tuberculose, repose sur une quadrithérapie antituberculeuse associant : isoniazide (3 à 5 mg/kg/j), rifampicine (10 mg/kg/j) ou rifabutine (150 mg/2 j) si prescription d'IP, éthambutol (15 mg/kg/j) et pyrazinamide (25 mg/kg/j). Il est recommandé d'associer la prescription de vitamine B6 (50 mg/j) pour limiter la survenue de neuropathie périphérique.

Cette quadrithérapie est poursuivie pour une durée de 2 mois, puis, après réception de l'antibiogramme et confirmation de l'absence de résistance, le traitement est poursuivi par une bithérapie associant l'isoniazide et la rifampicine ou la rifabutine en fonction de la composition du traitement antirétroviral concomitant.

La durée totale du traitement dépend de la localisation de la maladie tuberculeuse. Elle est de 6 mois en cas de localisation pulmonaire et de 12 mois en cas de forme disséminée, de localisation ganglionnaire multiple, osseuse ou neuroméningée. Si le traitement curatif a été, pendant toute sa durée, correctement conduit avec une bonne adhérence, il n'est pas recommandé de prescrire de prophylaxie secondaire du fait d'un risque de rechute faible. Tant que l'immunodépression reste importante (CD4 < 200/mm^3), le risque de rechute est en théorie plus important, bien que le fait de contrôler la charge virale avec le traitement antirétroviral inhibe celui-ci.

❒ Tuberculose résistante

La résistance *in vitro* à la rifampicine nécessite d'associer INH, éthambutol, pyrazinamide pour une durée de 18 mois. La moxifloxacine *(Izilox)* peut être utilisée dans ce contexte pour raccourcir la durée d'utilisation du pyrazinamide.

Le traitement des tuberculoses résistantes ne peut être codifié et le choix de la combinaison antituberculeuse doit reposer sur un avis spécialisé avec les résultats de l'antibiogramme. La durée du traitement en cas de tuberculose résistante est de 18 à 24 mois après la négativation des prélèvements bactériologiques.

❒ Interactions avec les antirétroviraux

L'utilisation d'une rifamycine, dans un traitement antituberculeux, est nécessaire chez les patients infectés par le VIH et permet une diminution significative des échecs et des rechutes. La rifampicine, puissant inducteur enzymatique, est contre-indiquée avec les IP. En effet, elle diminue leurs

concentrations plasmatiques qui deviennent inférieures aux concentrations virales inhibitrices entraînant un non-contrôle virologique et un risque majeur d'apparition de résistance du VIH.

L'association des INNTI avec la rifampicine est à l'origine d'une baisse de leur concentration plasmatique d'environ un tiers; l'utilisation concomitante de la rifampicine et de l'éfavirenz est néanmoins possible à la posologie habituelle de 600 mg et d'un contrôle de sa concentration, en particulier chez les patients de faible poids. L'utilisation de la rifampicine et de la névirapine n'est pas recommandée en France. L'utilisation concomitante de la rifampicine et du raltégravir n'est pas recommandée compte tenu de la diminution de 60 % des concentrations de raltégravir. La prescription de maraviroc à la posologie de 600 mg × 2 par jour semble possible, mais aucune donnée clinique n'est actuellement disponible.

La rifabutine est un inducteur moins puissant. La posologie de la rifabutine doit être réduite au quart de dose (150 mg/j, trois jours par semaine) avec tout IP associé à une faible dose de ritonavir. Un dosage des concentrations plasmatiques résiduelles des IP est par ailleurs recommandé. L'utilisation de la rifabutine est possible avec l'éfavirenz à la posologie de 450 mg/j de rifabutine. L'association rifabutine – névirapine est possible à la posologie de 300 mg/j de rifabutine.

Infections à mycobactéries atypiques

Les infections à mycobactéries atypiques surviennent à un stade d'immunodépression habituellement avancé (< 50 CD4/mm^3). Plus de 95 % d'entre elles sont constituées par des infections à *M. avium*, avec une incidence annuelle de l'ordre de 10 % chez les patients ayant moins de 100 CD4/mm^3. Il s'agit habituellement d'une atteinte disséminée, systémique avec une fièvre au long cours, des sueurs nocturnes, une perte de poids, des adénopathies, mais une hépatosplénomégalie, une diarrhée ou une atteinte pulmonaire peuvent être associées. Une anémie parfois arégénérative et des perturbations du bilan hépatique (cholestase) sont fréquemment retrouvées. Plus rarement, il s'agit d'infections à *M. kansasii*, *M. xénopi* ou *M. gordonae*. Si les localisations pulmonaires de *M. avium* sont assez rares, *M. kansasii* et *M. xénopi* ont volontiers un tropisme pulmonaire. Les symptômes sont semblables à ceux observés au cours de la tuberculose pulmonaire : toux chronique, fièvre au long cours et amaigrissement. La radiographie thoracique montre un infiltrat localisé ou diffus, rarement excavé.

Le diagnostic de certitude est affirmé par l'isolement en culture et l'identification de la mycobactérie qui peut être effectué soit par :

- hémocultures pratiquées sur milieu liquide *(Isolator)*;
- un examen histologique, coloration de Ziehl et culture après ponction ou biopsie ganglionnaires ou de la moelle osseuse. L'examen histologique met en évidence un granulome souvent immature, sans nécrose mais contenant de nombreux bacilles alcoolo-acidorésistants à la coloration de Ziehl.

Dans la majorité des cas, un traitement d'épreuve est débuté sans attendre la preuve bactériologique ou histologique. Son efficacité clinique rapide, en 8 à

10 jours, est un argument fort en faveur du diagnostic de mycobactérie atypique.

Chez les patients séropositifs pour le VIH très immunodéprimés (ayant moins de 50 CD4/mm^3), en l'absence de restauration immunitaire, il est recommandé de réaliser une hémoculture sur milieu de Loewenstein systématique tous les 2 à 3 mois.

Traitement d'attaque

Il se compose d'une trithérapie associant la clarithromycine (1 g/j), l'éthambutol (15 mg/kg/j) et la rifabutine (450 mg/j) pour une durée d'au moins 6 mois. En cas de prescription concomitante d'un traitement antirétroviral comportant un inhibiteur de la protéase, la posologie de la rifabutine doit être réduite à 150 mg 3 fois/semaine; un dosage de la concentration résiduelle de rifabutine et de l'inhibiteur de la protéase associé doit alors être réalisé tous les 2 à 3 mois. Une des complications de la rifabutine est la survenue d'une uvéite, imposant l'arrêt de cette molécule. En cas d'échec, il est recommandé d'associer un traitement par amikacine (15 mg/kg), voire moxiflocacine (*Izilox*, 400 mg/j).

Prophylaxie secondaire

Elle est composée des mêmes médicaments que le traitement d'attaque, aux mêmes doses. L'arrêt de la prophylaxie secondaire peut être envisagée si les trois conditions suivantes sont respectées :

- durée totale de traitement d'un an;
- nombre de lymphocytes T CD4 circulant supérieur à 100/mm^3 depuis au moins 6 mois sous cART;
- et prélèvements bactériologiques négatifs en culture.

Pneumopathies bactériennes récidivantes

Les pneumopathies bactériennes peuvent survenir chez les personnes infectées par le VIH avec une fréquence inhabituellement élevée si bien que les récidives survenant dans un délai de 6 à 12 mois ont été incluses dans le diagnostic de sida.

Les principaux agents bactériens rencontrés sont *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. La pneumopathie à pneumocoque est la première cause de pneumopathie infectieuse au cours de l'infection par le VIH, sa fréquence est 50 à 100 fois supérieure à celle observée dans la population générale.

Le tableau clinique est assez classique avec fièvre accompagnée de frissons à début brutal associée à une toux productive, des râles crépitants à l'auscultation pulmonaire et un syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose et élévation de la CRP. La radiographie thoracique montre un foyer habituellement systématisé. Le traitement peut être ambulatoire, en prescrivant une antibiothérapie empirique en fonction du tableau clinique. En cas de pneumopathie avec foyer pulmonaire systématisé, le premier germe à évoquer est

S. pneumoniae, et le traitement fait appel à l'amoxicilline. En cas de pneumopathie interstitielle, après avoir éliminé une pneumocystose chez les patients immunodéprimés, le choix se porte plutôt vers un macrolide ou, s'il existe un facteur de risque (âge > 60 ans, dyspnée importante, séjour en collectivité…), vers l'amoxicilline/acide clavulanique ou une fluoroquinolone.

La vaccination par le vaccin *Pneumo23* des personnes infectées par le VIH est recommandée même si elle est moins efficace chez ceux dont les CD4 sont en dessous de 500 CD4/mm^3. D'autres stratégies vacinales utilisant le vaccin conjugué *(Prevenar)* paraissent intéressantes.

ATTEINTES DIGESTIVES

Depuis 1996, la fréquence des infections digestives opportunistes a nettement diminué. Les effets indésirables des antirétroviraux, en particulier les IP, représentent actuellement une cause fréquentes de plaintes digestives.

Infections œsophagiennes

Au cours de l'infection VIH, la présence d'une infection œsophagienne, mycotique ou virale est considérée comme une infection opportuniste témoignant d'une progression de la maladie VIH.

Œsophagite fongique à Candida sp.

L'œsophagite la plus fréquente est habituellement une candidose œsophagienne due à *Candida albicans* atteignant environ 30 % des patients à un moment quelconque de l'évolution de la maladie VIH non traitée. *C. albicans*, saprophyte commensal de l'oropharynx, devient pathogène lorsque les défenses immunitaires de l'hôte sont altérées. Dans plus de 10 % des cas, la candidose œsophagienne est révélatrice d'une infection VIH ; une sérologie de dépistage du VIH doit donc être réalisée devant toute candidose œsophagienne en dehors d'une autre immunodépression.

La symptomatologie clinique n'est pas spécifique. Elle est dominée par la dysphagie. Dans plus de la moitié des cas, la candidose œsophagienne est associée à une candidose buccale (muguet buccal). L'association candidose buccale et dysphagie chez des patients séropositifs est très évocatrice de candidose œsophagienne. Ainsi, en cas de dysphagie chez un patient symptomatique au stade de sida, le premier diagnostic à évoquer est une œsophagite à *Candida*, et la réalisation d'emblée d'une fibroscopie œsogastroduodénale à visée diagnostique est inutile s'il existe une mycose buccale. Le traitement de référence est le fluconazole (*Triflucan*) utilisé à la dose de 200 mg/j pendant 2 semaines augmentée à la dose de 400 mg/j en cas d'échec clinique. En cas de dysphagie sévère avec vomissements, il convient d'hospitaliser le patient pour une administration intraveineuse de fluconazole pendant les premiers jours. Le traitement d'entretien par fluconazole n'est pas recommandé, car il favorise la survenue de résistances. L'amphotéricine B a représenté la seule alternative thérapeutique en cas de résistance des levures au fluconazole,

jusqu'au développement de nouvelles molécules comme l'itraconazole en solution orale (200 mg/j), le voriconazole en comprimés (400 mg × 2 le 1er jour, puis 200 mg × 2/j à distance des repas pendant 14 jours) ou plus récemment la caspofungine qui, comme l'amphotéricine B, s'administre uniquement par voie intraveineuse.

Œsophagites virales

❒ Œsophagite herpètique

La symptomatologie de l'infection œsophagienne herpétique n'est pas spécifique. Dans la moitié des cas, il existe des lésions érosives oropharyngées. La suspicion d'une œsophagite herpétique nécessite la réalisation d'une fibroscopie œsogastroduodénale pour mettre en évidence des lésions ulcérées caractéristiques. L'étude histologique des biopsies réalisées au niveau des lésions permet l'identification du virus et donc la confirmation du diagnostic. Le traitement fait appel à l'aciclovir par voie intraveineuse (15 mg/kg/j) pendant 10 à 15 jours.

❒ Œsophagite à cytomégalovirus (CMV)

L'œsophagite à CMV survient essentiellement chez les patients profondément immunodéprimés (CD4 < 50 mm^3). La symptomatologie n'est pas spécifique (odynophagie, dysphagie). Il existe une atteinte extra-œsophagienne dans la moitié des cas. La fibroscopie œsophagienne avec biopsies permet le diagnostic en présence d'ulcérations, avec mise en évidence d'inclusions virales à l'examen histologique. Les méthodes de diagnostic virologique peuvent aider au diagnostic. Au cours de l'infection digestive à CMV, la détection de CMV par PCR, très sensible, peut être positive, cependant sa négativité n'élimine pas le diagnostic.

Le traitement d'attaque est le même qu'en cas de rétinite à CMV (*cf.* « atteintes ophtalmiques », p. 47).

Diarrhées

La diarrhée est un symptôme très fréquent au cours de l'infection par le VIH, qu'elle soit liée à la maladie VIH elle-même ou à des infections bactériennes ou opportunistes.

Diarrhées d'origine parasitaire

❒ Cryptosporidiose intestinale

La cryptosporidiose intestinale symptomatique survient essentiellement lorsque le taux de lymphocytes CD4 circulants est bas (< 100/mm^3). Le tableau clinique est celui d'une diarrhée abondante, hydroélectrolytique, avec une composante sécrétoire nette et une malabsorption. L'évolution est chronique, conduisant le plus souvent à un amaigrissement important et parfois à une déshydratation sévère. Des atteintes gastriques, duodénales sont possibles.

Le diagnostic repose sur l'examen parasitologique des selles, avec mise en évidence d'oocystes de *Cryptosporidium sp.* Il est parfois utile de répéter l'examen trois jours de suite, car l'élimination des oocystes dans les selles peut être intermittente. Le traitement fait appel, en cas d'atteinte sévère, à la nitazoxadine (tableau 4.II). En présence de symptômes modérés sans retentissement majeur sur l'état général, on peut débuter le traitement antirétroviral qui doit permettre le contrôle de la cryptosporidiose.

❒ Microsporidiose

Deux types de parasites responsables de microsporidiose digestive ont été identifiés chez les patients atteints de sida : *Enterocytozoon bieneusi*, le plus fréquent, et *Encephalitozoon intestinalis*.

Ces microsporidioses digestives surviennent essentiellement chez des patients dont le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm^3, en l'absence de traitement antirétroviral. La diarrhée est chronique, de type hydroélectrolytique, mais son importance est souvent fluctuante. Le diagnostic repose sur l'examen parasitologique des selles. Il n'y a pas de traitement spécifique très efficace (tableau 4.II). C'est en fait l'instauration d'un traitement antirétroviral et la restauration immunitaire secondaire à celui-ci qui permet dans la plupart des cas une disparition de la cryptosporidiose et de la microsporidiose intestinales.

Infections bactériennes

Les infections digestives à *Salmonella typhimurium* et *enteritidis*, *Campylobacter jejuni* et *Yersinia enterolytica* sont un peu plus fréquentes chez les malades infectés par le VIH que dans la population générale. Elles peuvent survenir à tous les stades de la maladie. Le tableau clinique associe des diarrhées aiguës souvent glairosanglantes, de la fièvre et des douleurs abdominales. Les formes septicémiques – liées en particulier à *S. enteritidis* – sont possibles. Le diagnostic est fait par la coproculture et/ou les hémocultures. Le traitement fait appel à une antibiothérapie couvrant les principaux agents pathogènes (fluoroquinolones, macrolides pour *Campylobacter*).

L'utilisation d'une antibiothérapie au long cours, en particulier de la clindamycine dans le traitement de la toxoplasmose chez les malades infectés par le VIH, et les hospitalisations fréquentes, représentent un facteur de risque important pour l'infection à *Clostridium difficile*. La symptomatologie peut aller de la simple diarrhée à la colite pseudomembraneuse, parfois compliquée de dilatation colique aiguë. Les rechutes et les évolutions prolongées sont possibles. Le diagnostic repose sur l'identification de *C. difficile*, la présence de sa toxine dans les selles et la rectosigmoïdoscopie lorsqu'elle montre un aspect typique de colite pseudomembraneuse. Le traitement de choix est le métronidazole (500 mg, 3 fois/j pendant 10 jours) ou la vancomycine par voie orale (500 mg, 3 fois/j pendant 10 jours).

L'infection intestinale par *Mycobacterium avium intracellulare* (MAIC) est retrouvée dans 10 à 20 % des cas de diarrhée chez des patients infectés par le VIH et très immunodéprimés. La diarrhée est rarement au premier plan et s'intègre

Tableau 4.II. *Traitement des principaux agents infectieux digestifs associés à l'infection par le VIH*

Bactéries	
Salmonella sp.	Fluoroquinolone : 200 à 500 mg × 2 /j, 15-21 j
Shigella sp.	Fluoroquinolone : 200 à 500 mg × 2 /j, 15-21 j
Campylobacter sp.	Érythromycine : 1 g × 2/j, 15 j
Clostridium difficile	Métronidazole : 500 mg × 3/j ou Vancomycine : 500 mg × 3/j, *per os*, 10 j
MAIC	Association d'au moins 3 antimycobactériens (clarithromycine + éthambutol + rifabutine)
Parasites	
Cryptosporidium sp.	Nitazoxanide (ATU) : 500 mg × 2/j, 30-45 j
	Paromomycine* : 250 mg/5 kg/j, 30 j
E. bieneusi	Fumagiline (ATU) : 20 mg × 3/j, 14 j
E. intestinalis	Albendazole : 400 mg × 2/j, 21 j
Isospora belli	Cotrimoxazole : 4 cp/j pdt 10 j
Giardia intestinalis	Métronidazole : 500 mg × 3/j, 5-10 j
Virus	
CMV	Foscarnet : 200 mg/kg/j, IV, 15-21 j ou ganciclovir : 10 mg/kg/j, IV,15-21 j

* Efficacité partielle probable, mais non démontrée.

dans un tableau d'infection disséminée, avec une altération de l'état général et de la fièvre, dans un contexte d'immunodépression sévère (CD4 < 50/mm^3).

Infections virales

L'infection intestinale par le CMV, qui peut concerner tous les segments du tube digestif, s'observe chez 5 à 10 % des patients infectés par le VIH se plaignant de diarrhées et ayant moins de 200 CD4/mm^3. Les manifestations cliniques de la colite et de l'entérite à CMV associent des diarrhées, des douleurs abdominales, de la fièvre et parfois des rectorragies. Le diagnostic est apporté par l'examen des biopsies digestives obtenues lors d'une rectoscopie ou une coloscopie totale, montrant des inclusions cytomégaliques à l'examen histologique. La présence de CMV, par PCR quantitative dans le sang, constitue un élément décisif du diagnostic. Lorsque l'examen histologique de routine ne retrouve pas d'inclusion cytomégalique, notamment en cas de faible charge virale locale, l'immunomarquage, par des anticorps anti-CMV, peut identifier les cellules infectées, cytomégaliques ou non. Le traitement anti-CMV (ganciclovir ou foscarnet) doit être instauré rapidement (tableau 4.II).

Conduite thérapeutique

- Traitement anti-infectieux (tableau 4.II).
- Traitement symptomatique :
  - ➢ ralentisseurs du transit. Ils sont à utiliser en première intention. Lorsque la diarrhée est sévère, une posologie fixe est à préférer à une posologie « à la demande » ;

➢ antisécrétoires. L'acétorphan *(Tiorfan)*, seul antisécrétoire actif *per os* actuellement disponible, peut être utilisé en cas de diarrhée très importante et d'inefficacité des ralentisseurs du transit, en association avec ces derniers.

Diarrhées d'origine médicamenteuse

Les différentes combinaisons d'antirétroviraux peuvent toutes, avec une fréquence variable, être à l'origine d'une diarrhée d'évolution chronique et fluctuante. La prévalence de cet effet secondaire est diversement appréciée dans les essais thérapeutiques et varie de 5 à 15 % des cas selon les combinaisons d'antirétroviraux utilisés. Les médicaments les plus souvent en cause sont les inhibiteurs de la protéase. La persistance de troubles digestifs fonctionnels gênant dans la vie quotidienne doit faire considérer soit une réduction de la dose de ritonavir avec un passage de l'IP boosté en une fois par jour, soit la réduction de la dose d'IP en cas de concentration plasmatique élevée.

Candidose buccale

La candidose buccale est une des affections les plus fréquentes au cours du sida. Cette candidose correspond au muguet buccal classique, envahissant le palais, les amygdales et les muqueuses jugales, avec parfois une glossite. L'association à une dysphagie est quasi pathognomonique d'une atteinte œsophagienne. En cas de candidose buccale simple, le traitement de référence reste la réalisation de bains de bouche à base d'amphotéricine B (*Fungizone* en solution orale), d'un antiseptique buccal et de bicarbonates. On peut aussi prescrire un traitement par fluconazole *(Triflucan)* à la dose de 50 mg en une prise par jour pendant 5 à 10 jours. Le traitement d'entretien n'est pas recommandé.

Par ailleurs, toute candidose buccale chez une personne ne prenant pas d'antibiotique et n'ayant pas de facteurs favorisant pour le développement de ce type d'atteinte buccale doit conduire à la proposition de réalisation d'un test de dépistage pour le VIH.

Leucoplasie orale chevelue

C'est une atteinte spécifique de l'infection par le VIH qui peut être rencontrée à un stade précoce de la maladie. La lésion élémentaire est une élévation blanchâtre, localisée sur les bords latéraux de la langue. La présence de ce type de lésion chez une personne dont le statut sérologique pour le VIH n'est pas connu doit conduire à la proposition de réalisation d'un test de dépistage du VIH. Il n'existe pas de traitement spécifique.

Ulcérations buccales

Elles sont souvent rencontrées au cours de l'infection par le VIH. Il ne faut pas méconnaître une origine virale, surtout herpétique. Cette étiologie doit être évoquée en cas d'existence de petites ulcérations superficielles et érythémateuses localisées à la face interne des lèvres, d'autant plus qu'il existe une

atteinte cutanéomuqueuse associée. Un traitement d'épreuve par aciclovir permet de confirmer ou d'infirmer ce diagnostic. En dehors des ulcérations herpétiques, une stomatite aphteuse peut survenir à n'importe quel stade de la maladie, avec des lésions multiples, douloureuses, nécrosantes, parfois confluentes et souvent récidivantes. Ce tableau concerne essentiellement les patients ne prenant pas de traitement antirétroviral et les lésions s'améliorent souvent après instauration d'une combinaison antirétrovirale. Pour accélérer la cicatrisation, un traitement par corticoïdes locaux permet une amélioration spectaculaire des lésions mais est contre-indiqué si une atteinte herpétique est suspectée. En cas d'aphtose rebelle récidivante, un traitement par thalidomide par voie systémique peut être indiqué.

SYSTÈME NERVEUX ET VIH

Le système nerveux est un organe cible très souvent atteint au cours de l'infection par le VIH, en lien d'une part à un tropisme spécifique du VIH pour le système nerveux central et périphérique, d'autre part à des infections ou tumeurs. Les complications neurologiques sont, comme les autres, principalement liées au degré d'immunodépression. Ainsi, les nouvelles combinaisons antirétrovirales actives ont permis une diminution significative des infections opportunistes neurologiques. Le diagnostic de ces atteintes neurologiques et de tumeurs est souvent difficile du fait du caractère peu spécifique des manifestations cliniques.

La symptomatologie dominante est incontestablement la céphalée non résolutive avec antalgiques simples, le plus souvent accompagnée de fièvre modérée. D'autres signes peuvent s'ajouter comme des troubles cognitifs, une atteinte motrice, une atteinte des paires crâniennes ou encore une crise comitiale.

Devant toute manifestation clinique neurologique avec céphalées rebelles accompagnées ou non d'autres signes, chez un patient séropositif pour le VIH avec immunodépression profonde (CD4 < 200/mm^3), un des examens neuroradiologiques suivants s'impose :

- une tomodensitométrie cérébrale, plus facile à obtenir en urgence;
- ou un examen en résonance magnétique nucléaire, plus sensible.

Toute lésion cérébrale focalisée doit faire évoquer en premier lieu le diagnostic probabiliste de toxoplasmose cérébrale. Si la tomodensitométrie cérébrale est normale, éliminant en particulier une hypertension intracrânienne avec effet de masse, le bilan doit comporter une ponction lombaire pour une recherche étiologique plus poussée.

Toxoplasmose cérébrale

Toxoplasma gondii est un parasite ubiquitaire très largement répandu dans la population générale puisque, en France, environ 70 % des adultes possèdent des anticorps sériques spécifiques témoignant d'un contact ancien avec le parasite.

En cas d'immunodépression induite par le VIH, la réactivation parasitaire conduit à la survenue d'abcès cérébraux. La toxoplasmose cérébrale survient

habituellement lorsque le taux de CD4 est inférieur à 200/mm^3 en l'absence de prophylaxie spécifique, ce qui est le cas de patients non suivis pour leur infection VIH, voire non diagnostiqués. Toute masse intracérébrale, en l'absence de statut connu vis-à-vis du VIH, doit conduire à réaliser un test de dépistage VIH rapide (résultats en quelques heures). Il est par ailleurs indispensable de connaître le statut sérologique vis-à-vis de la toxoplasmose de tout patient séropositif pour le VIH. En effet, en cas de sérologie négative, ce diagnostic est improbable.

L'apparition des symptômes est souvent subaiguë puis associe progressivement, en fonction de la localisation des abcès, des troubles frustes du comportement, des céphalées, des troubles de la conscience, des troubles moteurs, une crise comitiale. La fièvre est présente dans la moitié des cas; il en est de même pour des atteintes témoignant de signes de localisations neurologiques (hémiparésie, paralysie faciale centrale, crise convulsive). Devant ce tableau clinique, *a fortiori* si le statut sérologique du patient est connu pour le VIH, en présence d'une immunodépression sans prophylaxie régulière, le premier diagnostic à évoquer est celui de toxoplasmose cérébrale. Une imagerie cérébrale, tomodensitométrie ou IRM, doit être réalisée en urgence. L'image classique est celle d'un ou de plusieurs abcès cérébraux. Ces lésions siègent plutôt en périphérie. Le tableau clinique associé à des images radiologiques de ce type doit conduire au diagnostic présomptif de toxoplasmose cérébrale et doit faire entreprendre en urgence un traitement antitoxoplasmique.

Traitement d'attaque de la TC

Le traitement de référence de la TC associe la pyriméthamine (*Malocide*, 100 mg/j le premier jour, puis 50 mg/j) à la sulfadiazine (*Adiazine*, 1 g, 4 fois/j). Il est nécessaire de prescrire une supplémentation en acide folinique (*Lederfoline*, 25 mg/j). La durée de ce traitement curatif est de 4 à 6 semaines. Le diagnostic de TC est souvent empirique, basé sur des éléments cliniques et radiologiques. C'est la réponse initiale au traitement curatif durant les deux premières semaines, ainsi que la visualisation d'une diminution de la taille des lésions cérébrales sur un examen radiologique réalisé entre le quinzième et le vingt et unième jour, qui permettent de confirmer le diagnostic de TC. La principale complication liée à la pyriméthamine est la survenue d'une anémie ou d'une leucopénie, d'où la nécessité d'une supplémentation en acide folinique. Il est par ailleurs conseillé d'éviter l'utilisation concomitante de tout autre médicament hématotoxique comme l'AZT. L'adiazine, outre le risque de survenue de phénomènes allergiques, nécessite une alcalinisation des urines (eau de Vichy, 500 à 1 000 mL/j). En outre, l'association pyriméthamine et sulfadiazine assure une prophylaxie primaire efficace contre la PCP, ne justifiant pas de mesures thérapeutiques supplémentaires.

L'utilisation du cotrimoxatole à la dose de 12 ampoules/j en intraveineux est possible en cas de troubles de conscience empêchant la voie orale. En cas d'intolérance à la sulfadiazine, l'alternative est la clindamycine (*Dalacine,* 600 mg, 4 fois/j). L'atovaquone (*Wellvone*, 1 500 mg × 2/j) peut aussi être proposée en cas d'intolérance à la clindamycine. La clindamycine et la pyriméthamine n'ayant pas d'action contre *Pneumocystis carinii*, il est alors

nécessaire de prescrire des aérosols mensuels de pentamidine. Si on doit utiliser un traitement anticonvulsivant on a recours à des médicaments ayant peu d'interaction avec les antirétroviraux tels que gabapentine *(Neurontin)* ou l'évétiraceton *(Keppra)*. L'acide valproïque (*Dépakine*) diminue les concentrations d'IP.

En l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation des symptômes cliniques et/ou des signes radiologiques, une biopsie cérébrale stéréotaxique doit être réalisée, le principal diagnostic différentiel étant le lymphome cérébral primitif.

Prophylaxie secondaire de la TC

Le traitement d'entretien de la TC utilise les mêmes médicaments que le traitement curatif, mais à demi-dose : soit de la pyriméthamine (25 mg/j) et de la sulfadiazine (2 g/j), l'acide folinique (25 mg/j). Ce traitement constitue également une prophylaxie primaire efficace contre la PCP. En cas d'intolérance à la sulfadiazine, l'alternative est la clindamycine à la posologie de 1,2 g/j. Cette dernière n'ayant pas d'action anti-*P. carinii*, il est nécessaire de prescrire une prophylaxie par aérosols mensuels de pentamidine.

La prophylaxie secondaire de la TC peut être interrompue lorsque la restauration immunitaire sous traitement antirétroviral a permis la remontée du nombre de lymphocytes CD4 circulant au-dessus de 200/mm^3 et à 15 % des lymphocytes totaux, sur deux examens successifs espacés de 3 mois.

Lymphome cérébral primitif

Les lymphomes du système nerveux central sont en majorité des lymphomes primitifs non hodgkiniens qui surviennent dans un contexte de déficit immunitaire avancé, chez des patients séropositifs pour le VIH ayant moins de 100 CD4/mm^3. La prévalence a notablement diminué depuis les multithérapies antirétrovirales. Le tableau clinique est souvent insidieux avec, dans un premier temps, des signes non spécifiques tels que des céphalées, des troubles de la concentration, une confusion légère ou des troubles de la conscience. Dans un deuxième temps, des signes de localisation neurologiques apparaissent, tels qu'un déficit moteur, des crises convulsives ou une atteinte des nerfs crâniens; le tableau est souvent identique à celui qui a été décrit précédemment pour la toxoplasmose cérébrale, avec habituellement l'absence de fièvre dans le cas d'un lymphome cérébral. Face à ce tableau clinique, l'examen à réaliser en urgence est une imagerie cérébrale – tomodensitométrie cérébrale avec injection de produit de contraste ou imagerie par résonnance magnétique nucléaire (IRM). La présence d'une lésion périventriculaire avec effet de masse modéré peut être évocatrice. Cependant, même devant des images évoquant un lymphome, il est justifié d'instaurer un traitement d'attaque anti-toxoplasmique compte tenu de la fréquence de cette infection. C'est l'absence d'amélioration évaluée après 10 à 15 jours qui conduit d'une part :

• à réaliser une ponction lombaire s'il n'existe pas d'hypertension intracrânienne, afin de rechercher le génome du virus Epstein-Barr (EBV) dans le

liquide céphalorachidien (LCR), de rechercher des cellules lymphomateuses en cytologie et d'éliminer d'autres étiologies. La positivité de la PCR EBV dans le LCR est en faveur du diagnostic de lymphome primitif cérébral;

• à effectuer une biopsie cérébrale stéréotaxique qui permet un diagnostic de certitude.

Depuis l'avènement des HAART, le pronostic des lymphomes est un peu moins sombre. Il implique une chimiothérapie ± radiothérapie et l'instauration du traitement antirétroviral.

Leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP)

Il s'agit d'une maladie démyélinisante de la substance blanche due à un polyomavirus, le JC virus qui détruit progressivement les oligodendrocytes. Le JC virus est un virus ubiquitaire qui affecte environ 75 % de la population générale. Celui-ci reste latent dans l'organisme et peut se réactiver à la faveur d'un déficit immunitaire (CD4 < 200/mm^3) chez des patients non dépistés ou non traités. La LEMP touchait 5 % des personnes infectées par le VIH avant l'avènement des traitements antirétroviraux et elle est 7 fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.

Les manifestations cliniques sont insidieuses. Il s'agit d'une encéphalite subaiguë avec atteinte des fonctions supérieures (aphasie, troubles de la concentration) ou des manifestations focales (troubles visuels à type d'amputation du champ visuel, troubles moteurs et difficultés à la marche, syndrome cérébelleux, hémiparésie). L'examen neuroradiologique de choix est l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM). Des lésions multifocales de la substance blanche visualisées en IRM, sans œdème ni effet de masse, ni prise de contraste, sont des signes fortement évocateurs de LEMP chez un patient immunodéprimé présentant des atteintes des fonctions supérieures. Le liquide céphalorachidien est souvent normal mais le principal intérêt de la ponction lombaire est la recherche du génome du JC virus par amplification génique (PCR). Si la spécificité de cette PCR du JC virus est bonne (95 à 100 %), la sensibilité de la technique l'est moins (de l'ordre de 75 % surtout en début de la phase clinique), ce qui impose de réitérer cet examen en cas de suspicion clinique. La positivité de la PCR JC est donc très en faveur du diagnostic; en revanche, sa négativité ne l'élimine pas. Le diagnostic de LEMP repose donc sur l'association de manifestations cliniques, d'aspects radiologiques évocateurs à l'IRM et de la présence de virus JC dans le LCR. Le recours à la biopsie cérébrale, seul diagnostic de certitude, n'est nécessaire qu'en cas de négativité de la PCR.

Il n'existe aucun traitement à visée anti-JC virus. La LEMP évolue spontanément quasi inéluctablement vers l'aggravation clinique assez rapide et le décès dans un délai moyen de 6 mois. Cependant, près de 10 % des patients ont une survie plus longue et présentent une stabilisation clinique. Du fait de l'absence de traitement spécifique, seule l'introduction d'une multithérapie anti-VIH, par son contrôle rapide sur la réplication du VIH peut espérer stabiliser ou améliorer l'évolution de la LEMP. Une étude récente en France montre, sous traitement antirétroviral efficace, un taux de survie de 50 % à un an, comparé à

10 % sans traitement antirétroviral. La qualité de la récupération clinique dépend de l'importance des lésions initiales.

Encéphalites virales

Encéphalite à VIH

L'encéphalite à VIH est le plus souvent une complication tardive de l'infection par le VIH, survenant quand le taux de CD4 est inférieur à 100/mm³. Cependant des cas peuvent s'observer dès la primo-infection mais leur évolution est plus favorable. Elle se manifeste le plus souvent par une atteinte des fonctions supérieures avec des troubles de la mémoire et de la concentration, un ralentissement psychomoteur et des troubles cognitifs. Des troubles du comportement sont possibles. La réalisation de tests psychomoteurs est utile, car ils montrent une aggravation rapide de l'altération des fonctions supérieures. À un stade plus tardif, il peut exister des signes sévères d'encéphalite, une fièvre inconstante, des troubles cognitifs importants, des troubles de la conscience, des troubles moteurs, une ataxie, une aphasie et des crises convulsives.

L'imagerie cérébrale ne montre pas d'aspect spécifique, tout au plus une atrophie cortico-sous-corticale et permet surtout d'éliminer d'autres étiologies (toxoplasmose, LEMP, lymphome…). L'étude du liquide céphalorachidien peut révéler une charge virale VIH élevée dans le LCR, sans réelle corrélation entre l'importance de cette charge virale et l'intensité des signes cliniques. L'étude du LCR permet, là encore, d'éliminer d'autres étiologie (encéphalite à CMV, méningite à cryptocoque…).

Le traitement repose sur l'instauration rapide d'une multithérapie antirétrovirale ou la modification d'un traitement existant en choisissant des molécules ayant une bonne diffusion dans le système nerveux central (névirapine, indinavir, lopinavir, AZT, lamivudine, abacavir). Un génotype de résistance du virus isolé à partir du LCR permet de vérifier l'absence de résistance virale ou d'adapter le traitement antirétroviral.

Encéphalite à cytomégalovirus (CMV)

Cette atteinte survient à un stade très avancé de la maladie VIH (CD4 < 50/mm³). Elle se présente comme une atteinte progressive et rapide des fonctions supérieures, avec essentiellement des troubles de la concentration, la fièvre est habituelle. Le tableau clinique peut parfois se compléter par une atteinte radiculaire, avec des atteintes des membres inférieurs de façon élective, une paraplégie hyporeflexique et des troubles sensitifs (atteinte de la queue de cheval avec des troubles sphinctériens). Des localisations de l'infection CMV extraneurologiques peuvent être associées. La virémie CMV est habituellement positive. L'image radiologique typique montre un aspect de ventriculite avec prise de contraste périventriculaire. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la présence du génome du virus CMV dans le LCR par amplification génique. Un traitement anti-CMV, par foscarnet IV ou ganciclovir IV en monothérapie ou le plus souvent en association, est à débuter en urgence et pour une durée de 21 jours aux mêmes doses que pour la rétinite à CMV (*cf.*

plus loin). Le pronostic de cette atteinte est grave. De ce fait, le traitement d'attaque se compose alors de l'association ganciclovir et foscarnet.

Une prophylaxie secondaire s'impose en cas d'atteinte neurologique, avec une association de ganciclovir et de foscarnet par voie intraveineuse à raison de, respectivement, 5 mg/kg/j et 90 mg/kg/j en une perfusion intraveineuse. Cette prophylaxie peut être interrompue sous cART lorsque la charge virale est contrôlée lorsque le nombre de lymphocytes T CD4 est supérieur à 100/mm^3 depuis au moins 3 mois; une surveillance des marqueurs virologiques de CMV est cependant maintenue tant que le taux de CD4 reste inférieur à 200/mm^3 et que le pourcentage des CD4 par rapport aux lymphocytes totaux est inférieur à 15 %.

Méningite à cryptocoque

Cryptococcus neoformans est une mycose ubiquitaire responsable d'infections neuroméningées souvent associées à des atteintes disséminées (pulmonaires, cutanées, hématologiques) chez les patients immunodéprimés (CD4 < 200/mm^3). Il s'agit d'une infection fréquemment révélatrice de l'infection par le VIH, en particulier chez les personnes originaires d'Afrique centrale ou d'Asie. Les manifestations cliniques sont modestes dans la plupart des cas, se limitant à des céphalées rebelles aux antalgiques simples, parfois associées à une fébricule mais des signes neurologiques focaux peuvent s'observer (crise comitiale, déficit moteur…). L'imagerie cérébrale est le plus souvent normale mais peut montrer des abcès multiples, une pachyméningite et parfois une hydrocépalie. De ce fait, en l'absence de signes cliniques et/ou radiologiques d'hypertension intracrânienne, l'étude du liquide céphalorachidien est impérative et permet d'établir le diagnostic de certitude : mise en évidence de *C. neoformans* à l'examen direct après coloration du LCR à l'encre de Chine, en culture et par la détection d'antigène cryptococcique dans le LCR. Si l'étude du LCR est impossible, la recherche d'antigène cyptococcique dans le sérum est utile car positif dans 90 % des méningites. Le traitement doit être débuté en urgence.

Traitement d'attaque de la méningite et des formes disseminées

Le traitement de référence repose sur l'amphotéricine B *(Fungizone)* par voie intraveineuse, à la posologie de 0,7 à 1 mg/kg/j, associée à la flucytosine *(Ancotil)* par voie orale ou intraveineuse, à la posologie de 100 mg/kg/j en 4 prises et pour une durée de 15 jours avec vérification de la négativation de la culture du LCR. Cette double association est ensuite relayée par le fluconazole *(Triflucan)* par voie orale, à la posologie de 400 à 800 mg/j en une prise pendant 8 semaines.

S'il existe des troubles de la conscience liés à une hypertension intracrânienne, une ou plusieurs ponctions évacuatrices du LCR peuvent être nécessaires.

Le traitement d'entretien repose sur le fluconazole *(Triflucan)* à la posologie de 200 mg/j par voie orale. En cas de sensibilité diminuée au fluconazole ou d'intolérance, l'intraconazole ou le voriconazole peuvent être proposés.

Là encore, une restauration immunitaire avec un taux de lymphocytes CD4 > à 200/mm^3 autorise l'arrêt du traitement.

Neuropathies périphériques

Elles relèvent de deux grands cadres étiologiques :

• la neuropathie liée au VIH, dépendant plutôt du degré de réplication virale et survenant la plupart du temps chez des patients sans traitement antirétroviral efficace. Cependant, elle peut persister encore chez des patients autrefois en échec thérapeutique et maintenant contrôlés;

• la neuropathie toxique liée aux antirétroviraux, principalement D4T et ddI, mais aussi parfois à la toxicité cumulée de ces antirétroviraux, en particulier de la classe des analogues nucléosidiques, avec d'autres médicaments neurotoxiques comme certains antituberculeux (isoniazide). Elle serait liée à l'atteinte mitochondriale engendrée par les analogues nucléosidiques qui inhibent certes la transcriptase inverse du VIH, mais aussi la polymérase gamma de la mitochondrie conduisant progressivement à une altération de la chaîne respiratoire cellulaire. L'utilisation plus large du ténofovir *(Viréad)* ou de l'abacavir *(Ziagen)* a contribué à diminuer l'incidence de ces neuropathies toxiques.

Le tableau clinique est symétrique, touchant surtout les extrémités des membres inférieurs, avec des troubles sensitifs au premier plan tels que des dysesthésies et des paresthésies parfois insomniante. Une sensation quasi continue d'engourdissement, une abolition des réflexes achilléens, alors que les réflexes rotuliens restent conservés, et beaucoup plus rarement, une diminution de la force musculaire lui sont associées. L'électromyogramme montre une dégénérescence axonale.

En cas de neuropathie liée au VIH chez un patient ne recevant pas d'antirétroviraux, c'est principalement l'instauration d'un traitement antirétroviral qui permet une amélioration clinique parfois lente. S'il s'agit d'une neuropathie toxique, il est nécessaire de modifier la combinaison antirétrovirale en supprimant les traitements les plus neurotoxiques. Là aussi, la résolution des symptômes peut être lente, d'autant plus que le patient est plus âgé. La prise en charge de la douleur par une équipe spécialisée est importante.

ATTEINTES OPHTALMIQUES

Les atteintes rétiniennes menaçantes pour le pronostic fonctionnel de l'œil sont devenues rare depuis l'avènement des trithérapies; elles restent un sujet de préoccupation chez les personnes dont l'infection par le VIH est non diagnostiquée ou non traitée.

Un examen du fond d'œil doit être réalisé en urgence ou en cas de baisse brutale de l'acuité visuelle chez ces patients.

Rétinites

L'infection rétinienne à cytomégalovirus est l'atteinte la plus fréquente puisqu'elle peut affecter jusqu'à 25 % des patients ayant un taux de CD4 < 50/mm^3 dont l'infection VIH n'est pas contrôlée. Elle se traduit cliniquement par une baisse de l'acuité visuelle chez un patient avec immunodépression profonde. Le diagnostic repose sur l'examen du fond d'œil qui révèle une rétinite se traduisant par une plage de décoloration papillaire bordée par un front de prolifération hémorragique et nécrotique. La PCR CMV est habituellemnt positives en cas de maladie disséminée mais leur négativité n'exclut pas le diagnostic. Il s'agit d'une urgence thérapeutique du fait de l'extension rapide des lésions pouvant conduire à la cécité, d'autant que ces lésions sont proches de la macula.

La présence de zone de nécrose rétinienne est plutôt évocatrice d'une infection zostérienne (varicelle – zona virus, VZV) et justifie elle aussi l'instauration d'un traitement en urgence. En cas de lésion douteuse ne permettant pas de trancher entre les virus CMV et VZV, une ponction de chambre antérieure peut être réalisée; le traitement de choix à débuter en urgence sans attendre le résultat de la ponction est le foscarnet *(Foscavir)* par voie intraveineuse, cette molécule ayant l'avantage d'être active sur les virus CMV et VZV. Toute atteinte rétinienne évocatrice d'une infection à CMV chez un patient pour lequel le statut sérologique vis-à-vis du VIH n'est pas connu doit conduire à la proposition de réalisation d'une sérologie pour le VIH.

Traitement d'attaque

Le traitement de référence pour la rétinite à CMV est le ganciclovir *(Cymevan)* ou le foscarnet *(Foscavir)* intraveineux. Un contrôle régulier du fond d'œil est nécessaire pour s'assurer de la cicatrisation des lésions.

Le ganciclovir *(Cymevan)* est prescrit en IV à la dose de 10 mg/kg/j en deux perfusions pour une durée de 21 jours. La principale toxicité du ganciclovir est hématologique, avec une neutropénie fréquente ainsi qu'une anémie.

Le foscarnet *(Foscavir)* est prescrit à la dose de 180 mg/kg/j en deux perfusions intraveineuses lentes de 2 heures chacune, pour une durée de 21 jours; ce traitement est associé à une hyperhydratation par voie intraveineuse avec un soluté salé isotonique. La principale complication du foscarnet est rénale, caractérisée par une élévation de la créatininémie, une tubulopathie avec une hypocalcémie et une hypophosphorémie. Il est donc impératif de surveiller les marqueurs biologiques de la fonction rénale et du ionogramme sanguin. Un rinçage systématique du méat urinaire après chaque miction est recommandé pour limiter la survenue d'ulcérations génitales.

Des alternatives sont possibles :

• le cidofovir *(Vistide)*, en cas d'intolérance aux deux traitements précités. Il s'administre aussi par voie intraveineuse à la dose de 5 mg/kg par semaine pendant 2 semaines, puis 5 mg/kg par voie intraveineuse tous les 15 jours. Il doit être associé à un protecteur rénal, le probénécide *(Bénémide)* à la poso-

logie de 2 g *per os* 3 heures avant la perfusion puis 1 g, 2 et 8 heures après la perfusion;

• le valganciclovir *(Rovalcyte)*, prodrogue du ganciclovir, s'utilise en traitement d'attaque à la dose de 900 mg, 2 fois/j pendant 21 jours. On l'emploie d'avantage dans les localisations rétiniennes périphériques, sans atteinte de la macula.

Des injections locales intravitréennes de ganciclovir hebdomadaire en association au traitement systémique peuvent être proposées en particulier dans les formes graves atteignant la macula.

Prophylaxie secondaire

❒ Localisation rétinienne

Une prophylaxie secondaire s'impose après tout épisode de rétinite à CMV du fait de la survenue quasi systématique de rechute dans un délai de 2 à 3 semaines et ce, tant que persiste une immunodépression avec un nombre de lymphocytes CD4 < 100/mm^3. Lorsque la restauration immunitaire sous cART permet d'atteindre un taux de CD4 > 100/mm^3, on peut envisager un arrêt de la prophylaxie secondaire en poursuivant la surveillance mensuelle du fond d'œil tant que le taux de CD4 reste inférieur à 200/mm^3.

❒ Possibilités thérapeutiques

Il existe plusieurs possibilités thérapeutiques :

• valganciclovir (*Rovalcyte*) par voie orale (900 mg/j). Il a toute sa place dans cette indication;

• injections intravitréennes tous les 15 jours de ganciclovir associées à un traitement par valganciclovir;

• traitement parentéral avec une réduction de moitié de la dose de ganciclovir ou de foscarnet à administrer en une perfusion intraveineuse par jour.

Uvéites

Une uvéite peut être la traduction d'une syphilis, d'une tuberculose, de la maladie de Lyme, mais aussi d'une infection par le VIH. Toute uvéite postérieure doit conduire à la réalisation d'une ponction lombaire pour étudier le LCR afin de rechercher une des étiologies précédemment citées et ce, que le statut du patient vis-à-vis du VIH soit connu ou non. Une ponction de chambre antérieure est recommandée pour un diagnostic plus précis. De plus, en l'absence de notion de séropositivité pour le VIH, un test de dépistage doit être proposé. La rifabutine peut être responsable d'uvéite, nécessitant l'arrêt de cette molécule.

TUMEURS ET VIH

Les personnes vivant avec le VIH développent plus fréquemment que la population générale des tumeurs malignes. Certaines tumeurs malignes ont de ce fait été incluses dans la définition du sida. Il s'agit des lymphomes cérébraux primitifs, des lymphomes non hodgkiniens et du cancer du col de l'utérus.

D'autres cancers appelés « non classant » sont également plus fréquents que dans la population générale : maladie de Hogkin, cancer bronchique, cancer du canal anal, hépatocarcinome.

Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

L'incidence des LNH augmente avec l'allongement de la durée de vie des patients. On estime que 10 % des personnes infectées par le VIH sont susceptibles de développer un LNH à un moment donné de l'évolution de la maladie VIH, quel que soit le stade d'immunodépression. Cependant, deux tiers des cas surviennent à un stade d'immunodépression avancée (CD4 < $200/mm^3$) et sont très souvent liés au virus EBV. À l'inverse, les lymphomes survenant avec un statut immunitaire conservé sont plutôt de type Burkitt et la présence du génome viral EBV n'est retrouvée que dans 30 % des cas.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont une altération de l'état général, avec une fièvre en plateau et un amaigrissement. Ces signes sont aussi ceux de la tuberculose, cette dernière étant le principal diagnostic différentiel du LNH. Des adénopathies souvent profondes, une atteinte hépatique peuvent compléter le tableau. Les LNH survenant chez les patients infectés par le VIH sont plus souvent associés à des atteintes viscérales en particulier digestives et neurologiques (épidurite, lésion intracérébrale).

Le diagnostic est guidé par le tableau clinique et les données d'imagerie, et nécessite une confirmation histologique par une biopsie d'une adénopathie superficielle ou profonde, ou d'un autre organe atteint.

Le traitement est adapté en tenant compte de l'état général du patient, du type histologique et de l'extension du LNH (envahissement médullaire, neurologique…). Compte tenu des progrès des traitements antirétroviraux, les polychimiothérapies proposées aux patients infectés par le VIH tendent à se rapprocher de celles proposées aux autres patients (CHOP, ACVBP…). Cependant, les effets secondaires sont importants et le risque de complications infectieuses lors des phases d'aplasie est majoré en particulier avec l'utilisation du rituximab. L'obtention d'un contrôle de l'infection VIH et d'une reconstitution immunologique grâce au traitement antirétroviral est un élément important de la prise en charge thérapeutique.

Maladie de Hodgkin

L'incidence de cette maladie est augmenté d'un facteur 10 chez les personnes infectées par le VIH par rapport à la population générale. Cependant, cette pathologie n'est pas reconnue comme une manifestation du sida selon la définition de 1993. Elle peut survenir à un stade d'immunodépression modéré et son expression clinique diffère de celle habituellement rencontrée dans la population générale. En effet, les formes localisées ganglionnaires sont rares chez les sujets infectés par le VIH, alors que les formes disséminées avec atteinte viscérale et médullaire sont fréquentes. Le virus EBV est constamment associé. Le traitement est, comme dans les LMNH, proche de celui proposé en dehors de l'infection par le VIH mais le pronostic est plus souvent mauvais, les rémissions complètes et de longue durée restant rares.

Cancer du col de l'utérus

La dysplasie du col de l'utérus est fréquente chez les femmes infectées par le VIH et sa fréquence est proportionnelle au degré d'immunodépression. De fait, cette pathologie a été incluse dans la définition du sida depuis 1993. L'infection chronique liée à certains HPV *(Human Papilloma Virus)* oncogènes est le principal facteurs de risque. Il est donc fortement recommandé de réaliser une surveillance gynécologique annuelle chez toute femme séropositive pour le VIH, quel que soit son âge, avec un examen gynécologique au spéculum, un frottis cervical et une colposcopie à la moindre anomalie décelée. Un examen anal est recommandé.

Cancer anal

L'incidence du cancer du canal anal est en augmentation chez les personnes infectées par le VIH, tout particulièrement chez les homosexuels masculins mais aussi chez les femmes. Les cancers in situ et les cancers anaux invasifs surviennent généralement chez des patients ayant, comme pour le cancer du col de l'utérus, des lésions dysplasiques précancéreuses liées à des HPV oncogènes et ayant un déficit immunitaire sévère. Il est recommandé de proposer régulièrement un examen proctologique avec une anuscopie et un frottis, permettant ainsi de dépister des dysplasies à un stade précoce.

Cancer bronchique

Des données récentes font apparaître une incidence de cancer bronchique deux à trois fois plus élevée chez les personnes infectées par le VIH par rapport à la population générale appariée sur l'âge. Un plus grand nombre de patients VIH + sont fumeurs (environ 60 %), ce qui n'explique qu'en partie cette sur-incidence, et les cancers surviennent 10 à 20 ans plus tôt, les formes apparaissent d'emblée plus agressives et plus disséminées. Le nombre de cas recensés ne permet actuellement pas d'établir de recommandations spécifiques en matière de dépistage, mais il est recommandé de rechercher un cancer bronchique par un scanner thoracique devant tous symptômes respiratoires chroniques non expliqués chez un patient fumeur. Ce constat justifie :

- un développement de l'information sur les risques du tabac;
- une intensification de la prévention concernant le risque néoplasique et cardiovasculaire du tabac avec orientation vers une consultation de sevrage tabagique;
- des consultations spécifiques de tabacologie pour une aide efficace au sevrage pour les patients séropositifs pour le VIH et fumeurs.

AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Atteinte rénale

Le VIH peut être responsable de néphropathie, avec protéinurie significative retrouvée chez 30 % des patients infectés par le VIH, préférentiellement chez

les patients d'origine africaine. La survenue d'un véritable syndrome néphrotique est plus rare (HIVAN). L'atteinte histologique la plus fréquente est la hyalinose segmentaire et focale. Les manifestations rénales surviennent généralement en dehors de tout traitement antirétroviral et les anomalies de la fonction rénale s'améliorent souvent après instauration du traitement antirétroviral. Cependant, dans certains cas, l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale chronique et la dialyse.

Certains antirétroviraux, comme le ténofovir peuvent être néphrotoxiques et responsable d'une tubulopathie. Leur utilisation nécessite une surveillance régulière de la fonction rénale. En cas d'insuffisance rénale, la posologie des antirétroviraux, en particuliers des inhibiteurs de la reverse transcriptase, doit être adaptée.

Atteintes hématologiques

Le VIH peut être pourvoyeur de multiples anomalies hématologiques, comme une anémie, une leucopénie ou une thrombopénie.

L'anémie et la neutropénie sont fréquemment rencontrées chez les patients infectés par le VIH à un stade d'immunodépression avancé et ne bénéficiant pas d'un traitement antirétroviral. Elles se corrigent généralement après l'instauration du traitement. En cas de persistance, elles doivent faire rechercher une autre étiologie (tuberculose, infection à Parvovirus B19, leishmaniose viscérale en cas d'immunodépression profonde). Il est préférable de ne pas prescrire de médicament potentiellement hématotoxique dans la combinaison antirétrovirale (comme la zidovudine AZT).

Une thrombopénie peut survenir chez 10 à 20 % des patients séropositifs pour le VIH et représente l'atteinte hématologique la plus fréquente chez des patients ne recevant pas de traitement antirétroviral. Il s'agit d'une thrombopénie auto-immune, le plus souvent asymptomatique et dont le mécanisme physiopathologique n'est pas totalement élucidé. Du fait de la fréquence élevée de cette atteinte hématologique dans le cadre de la maladie VIH, il est licite de proposer un test de dépistage du VIH chez une personne ayant une thrombopénie auto-immune et dont le statut sérologique vis-à-vis du VIH n'est pas connu.

La thrombopénie liée au VIH est souvent modérée, avec un taux de plaquettes supérieur à 50 000/mm^3, mais une intervention thérapeutique est justifiée quand le nombre de plaquettes chute en dessous de 20 000/mm^3, ainsi qu'en cas de manifestations cliniques hémorragiques. Cette thrombopénie répond favorablement au traitement antirétroviral. L'efficacité de l'AZT a été largement démontrée dans cette indication et reste préférée par certains, mais il est probable aujourd'hui que le contrôle de la réplication du VIH, quelques soient les molécules utilisées, est l'élément essentiel. En cas de manifestations grave, le traitement antirétroviral doit être associé aux autres traitements proposés dans les purpuras thrombopéniques immunologiques à savoir : immunoglobulines polyvalentes, corticothérapie, dapsone, danatrol, voire dans de rare cas splénectomie.

SYNDROME DE RECONSTITUTION IMMUNE

Définition et diagnostic du syndrome de reconstitution immune

Au cours de l'infection par le VIH, le traitement antirétroviral permet une reconstitution au moins partielle des réponses immunes, qui se traduit au plan épidémiologique par une diminution de la fréquence des infections opportunistes et de la mortalité. Cette reconstitution immune peut cependant être aussi à l'origine de manifestations pathologiques qui sont rassemblées sous l'appellation de syndrome de reconstitution immune (SRI ou IRIS en anglais). Le SRI regroupe l'ensemble des manifestations pathologiques qui sont attribuées à la reconstitution d'une réponse immune excessive vis-à-vis d'agents infectieux ou non infectieux après introduction d'un traitement antirétroviral. Ce syndrome peut être observé au cours de nombreuses pathologies infectieuses ou inflammatoires (tableau 4.V, p. 61). De façon schématique, on peut distinguer trois présentations différentes du SRI. Premièrement, dans le cas d'une infection opportuniste révélant l'infection par le VIH, le traitement initial de l'infection opportuniste permet l'amélioration des symptômes, mais le traitement antirétroviral introduit secondairement peut être à l'origine de manifestations liées à la réponse immune vis-à-vis de fragments antigéniques de l'agent pathogène devenu inactif microbiologiquement. Deuxièmement, après l'initiation d'un traitement antirétroviral chez un patient asymptomatique, la restauration d'une réponse immune dirigée contre un agent infectieux quiescent mais viable peut démasquer une infection latente jusqu'alors. Le diagnostic de l'infection opportuniste est alors porté, alors que le nombre de CD4 est élevé, à un seuil où cette infection n'est habituellement pas observée. Troisièmement, des pathologies inflammatoires ou auto-immunes sont décrites après le début du traitement antirétroviral.

Les manifestations du SRI sont diverses et dépendent du pathogène impliqué, mais elles sont toutes marquées par leur caractère inflammatoire. Ce diagnostic doit être évoqué devant l'association des critères suivants :

- apparition de manifestations cliniques après l'introduction d'un traitement antirétroviral efficace défini par une baisse charge virale VIH > 1 log. L'augmentation des CD4 est habituelle mais non constante;
- manifestations inflammatoires et atypiques;
- manifestations non expliquées par un effet indésirable des traitements, par une infection nouvellement acquise, par un échec du traitement d'une infection préalablement identifiée (résistance, inobservance…) ou par une autre cause.

Actuellement, ce diagnostic d'élimination qui repose sur des critères hétérogènes reste difficile. Le développement en routine d'une quantification de la réponse immune spécifique au moment des symptômes de SRI pourrait avoir une réelle utilité.

Données épidémiologiques

La fréquence du SRI est estimée à environ 15 à 25 % des patients débutant un traitement antirétroviral. La fréquence de SRI est particulièrement élevée lorsque l'infection par le VIH est découverte à l'occasion d'une infection opportuniste et que les patients sont profondément immunodéprimés. Dans ces situations, comme par exemple après une tuberculose ou une cryptococcose révélatrice de l'infection par le VIH, la fréquence du SRI peut atteindre 30 à 45 %. La tuberculose est le principal agent infectieux à l'origine de SRI et représente près de la moitié des cas rapportés dans la littérature. Les autres causes les plus fréquentes sont les mycobactéries atypiques, les infections à cryptocoque et à cytomégalovirus. La survenue d'un SRI dans les pays à ressources limitées, où vit la majorité des patients infectés par le VIH et qui sont aussi les pays où l'endémie tuberculeuse est la plus importante, est encore assez mal évaluée. Les premières études ont retrouvé des fréquences de l'ordre de 10 %, mais ces résultats sont probablement sous-évalués du fait des difficultés diagnostic du SRI, tout particulier en cas de ressources médicales limités; de plus, le traitement antirétroviral est souvent assez tardif pour des questions d'organisations des systèmes de santé. Il est cependant probable que la survenue d'un SRI soit un des cofacteurs de la mortalité précoce observée dans les premiers mois après la mise sous ART dans les cohortes des patients vivants dans des pays à ressources limitées en comparaison aux cohortes des patients vivants en Europe ou en Amérique du Nord.

Physiopathologie

La physiopathologie du SRI paraît donc complexe avec des interactions entre les agents infectieux, la réponse immunitaire cellulaire spécifique et non spécifique sous le contrôle du polymorphisme génétique de l'hôte (fig. 4.2). Le principal élément commun de l'immunopathologie des SRI est la reconstitution d'une immunité cellulaire spécifique dépendant des CD4 Th1 après l'initiation des traitements antirétroviraux. Par ailleurs, on observe une production très importante de cytokines pro-inflammatoires responsable des signes cliniques, avec des fièvres élevées, et du syndrome inflammatoire biologique.

Les SRI associés aux infections mycobactériennes et fungiques sont liés à la réapparition d'une hypersensibilité retardée comme en témoigne la repositivation de l'intradermoréaction à la tuberculine dans les SRI impliquant la tuberculose et par la mise en évidence, lors de SRI, de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires.

Dans le cas des SRI liés aux infections virales, en particulier avec les herpès virus et JC virus, le mécanisme semble plutôt associé à une réponse CD8 cytotoxique, mais la physiopathologie reste incertaine.

Aspects cliniques des syndromes de reconstitution immunitaire

De nombreux agents infectieux sont associés à la survenue d'un SRI (tableau 4.V, p. 61). Les infections mycobactérienne, cryptococcique et à cytomégalovirus représentent la majorité des cas.

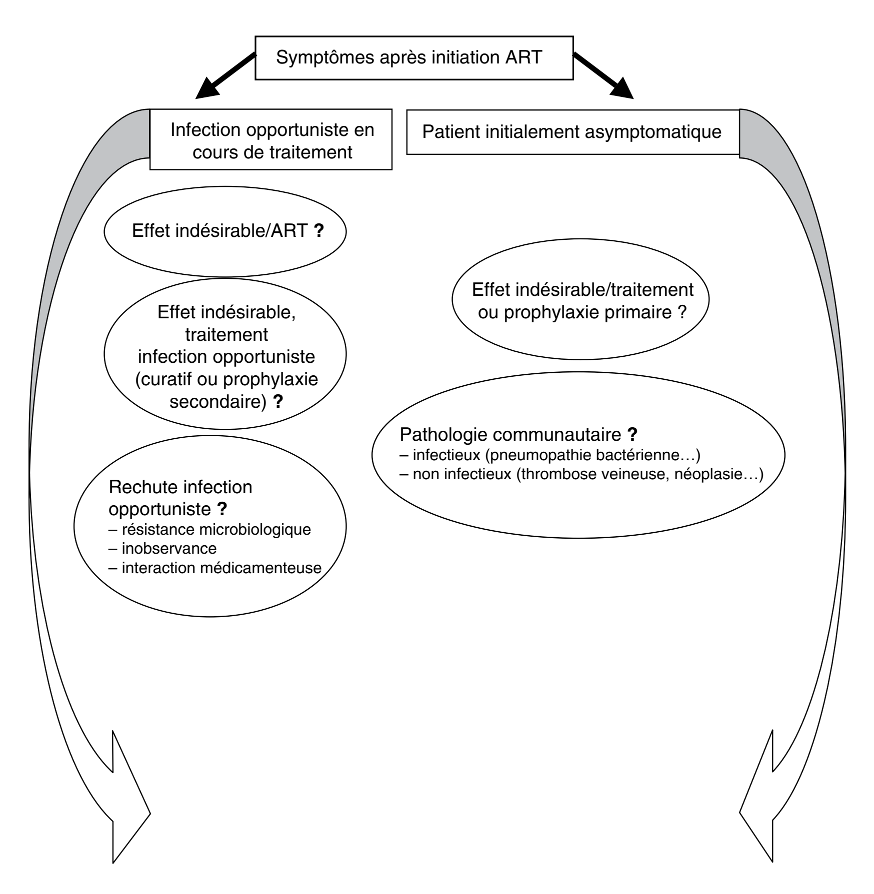


Fig. 4.2. *Stratégie diagnostique proposée devant la survenue de symptômes cliniques, biologiques ou morphologiques après le début du traitement antirétroviral (ART) chez un patient infecté par le VIH (d'après Breton G. La lettre de l'infectiologue. Mai-juin 2006; 3 : 116-125).*

Mycobacterium tuberculosis

Il est l'agent infectieux le plus fréquemment à l'origine de SRI. La fréquence de SRI varie de 25 à 43 % selon les études. Parmi les 201 cas rapportés dans la littérature, les symptômes sont survenus en médiane 3 semaines après l'introduction du traitement antirétroviral chez des patients qui étaient traités efficacement pour une tuberculose. Les principales manifestations cliniques ont été l'apparition ou l'augmentation de taille d'adénopathies (63 %), la réapparition d'une fièvre (39 %), l'apparition ou l'aggravation d'infiltrats pulmonaires, d'une miliaire ou d'épanchement pleuraux (27 %). Des complications graves (tuberculome intracrânien expansif, adénopathies compressives) sont rapportées dans 10 % des cas. Les examens microbiologiques retrouvent parfois la présence de BAAR à

l'examen direct, mais les cultures restent négatives. La survenue de SRI compliquant des tuberculoses pauci-symptomatiques et non diagnostiquées lors de l'introduction du traitement antirétroviral semblent représenter un problème important dans les pays de forte endémie tuberculeuse.

Mycobacterium avium complex

La fréquence de SRI est estimée à 3,5 % chez des patients débutant un traitement antirétroviral avec des CD4 < 100/mm^3. Parmi les 104 cas rapportés dans la littérature, les symptômes sont survenus en médiane 4 semaines après l'introduction du traitement antirétroviral chez des patients initialement asymptomatiques. Les principales manifestations cliniques ont été l'apparition d'adénopathies (69 %), de lésions pulmonaires (19 %) et de lésions abcédées localisées. Le diagnostic repose sur la culture des différents prélèvements, mais les hémocultures le plus souvent négatives traduisent le caractère localisé de l'infection. Les CD4 sont en médiane à 140/mm^3, ce qui est inhabituellement élevée dans le cadre d'un infection à mycobactérie atypique chez un patient au stade sida.

Cryptococcus neoformans

La fréquence du SRI varie de 8 à 31 % selon les études. Parmi les 55 cas rapportés, les manifestations sont survenues en médiane 4 mois après l'introduction du traitement antirétroviral chez des patients qui étaient traités efficacement pour une cryptococcose. Les principales manifestations cliniques ont été l'apparition de méningites aseptiques (64 %) ou d'adénopathies nécrotiques souvent médiastinales ou superficielles (22 %). Ces manifestations étaient associées dans 38 % des cas à une fièvre. L'existence de SRI démasquant des infections asymptomatiques à *Crytococcus neoformans*, en particulier avec des méningites très inflammatoires, a été rapportée avec une moindre fréquence.

Cytomégalovirus (CMV)

La fréquence du SRI varie de 38 à 63 % selon les études. Des uvéites inflammatoires sont décrites en médiane 6 mois après l'introduction des traitements antirétroviraux chez des patients traités pour une rétinite à CMV.

Facteurs de risque de survenue du syndrome de reconstitution immunitaire

Même si des controverses persistent, des études rétrospectives concernant le plus souvent le SRI au cours de la tuberculose ont permis d'identifier certains facteurs de risque de survenue d'un SRI :

- l'immunodépression initiale (CD4 < 100/mm^3);
- la dissémination initiale de l'infection opportuniste;
- le début précoce des antirétroviraux après le début du traitement d'une infection opportuniste.

D'autres paramètres sont plus controversés, comme par exemple une charge virale VIH élevée, le traitement antirétroviral contenant un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir, la baisse rapide de la charge virale VIH.

Aspects thérapeutiques du syndrome de reconstitution immunologique

Traitement curatif

La principale difficulté de la prise en charge du SRI est d'établir un diagnostic de certitude sans investigations excessives. Une fois le diagnostic confirmé, l'hétérogénéité des présentations cliniques et l'absence d'études cliniques rendent difficile l'établissement de recommandations thérapeutiques. Cependant, la reconstitution immune étant l'objectif du traitement antirétroviral, celui-ci doit dans la mesure du possible être maintenu tant que la réaction inflammatoire ne met pas en jeu le pronostic vital. La poursuite ou l'introduction du traitement spécifique de l'agent infectieux à l'origine du SRI est recommandée pour diminuer au maximum la quantité d'antigènes considérée comme étant à l'origine du SRI. La corticothérapie est le traitement le plus utilisé. Les indications, posologies et durée de traitement sont à discuter en fonction de chaque situation clinique. Une posologie de 1 mg/kg/j de prednisone pendant 2 semaines, puis diminuée progressivement, est recommandée sur la base d'avis d'experts par les SRI associés aux mycobactérioses et aux agents fungiques, mais n'a pas été évaluée par des études cliniques. On pèse le risque d'infections opportunistes surajoutées, en particulier à cytomégalovirus, lors d'une corticothérapie chez les patients les plus immunodéprimés. Le rapport bénéfice/risque de la corticothérapie est d'autant plus important à étudier que l'évolution des SRI est favorable dans un tiers des cas sans aucune modification thérapeutique.

Traitement préventif

La prévention de la survenue du SRI est un objectif important compte tenu de la fréquence du SRI et des difficultés diagnostiques. Elle repose, tout d'abord sur la recherche systématique d'une infection pauci-symptomatique chez les patients profondément immunodéprimés avant l'introduction du traitement antirétroviral de façon à débuter le traitement d'une infection opportuniste le plus précocement possible.

Le fait de retarder la mise en route du traitement antirétroviral peut limiter le risque de SRI. Malgré les autres avantages de cette stratégie, qui permet également de diminuer les interactions médicamenteuses, les toxicités médicamenteuses, le nombre de comprimés et le risque d'inobservance, le retard du traitement antirétroviral peut être délétère. En effet, le risque d'infections opportunistes est majeur en l'absence de traitement antirétroviral chez les patients très immunodéprimés (CD4 < 100/mm^3). Malgré les difficultés dans la conduite diagnostique et thérapeutique et les complications potentielles liées à la survenue d'un SRI, la prévention de cette pathologie, dont l'évolution est parfois spontanément favorable, ne doit pas faire perdre de vue l'apport considérable des traitement antirétroviraux en terme de diminution de la mortalité.

Tableau 4.III. *Catégories cliniques de l'infection VIH et définition du sida, 1993*

Catégorie A	*Catégorie B*	*Catégorie C*
Un ou plusieurs des critères ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères des catégories B et C : – infection VIH asymptomatique – lymphadénopathie persistante généralisée (LPG) – primo-infection symptomatique	Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répond au moins à l'une des conditions suivantes : – angiomatose bacillaire – candidose oropharyngée – candidose vaginale persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement – dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ – syndrome constitutionnel : fièvre (> 38,5 °C) ou diarrhée supérieure à 1 mois – leucoplasie chevelue de la langue – zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome – purpura thrombocytopénique idiopathique – salpingite, en particulier lors de complications par des abcès tubo-ovariens – neuropathie périphérique Cette catégorie est hiérarchique, c'est-à-dire qu'un sujet classé dans la catégorie B ne peut passer dans la catégorie A lorsque les signes cliniques ont disparu	Cette catégorie correspond à la définition du sida chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologie de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C : – candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire – candidose œsophagienne – cancer invasif du col – coccidioïdomycose, disséminée ou extrapulmonaire – cryptococcose extrapulmonaire – cryptosporidiose intestinale supérieure à 1 mois – infection à CMV (autre que foie, rate ou ganglions) – rétinite à CMV – encéphalopathie due au VIH – infection herpétique : ulcères chroniques supérieurs à 1 mois, infection bronchique, pulmonaire ou œsophagienne – histoplasmose disséminée ou extrapulmonaire – isosporidiose intestinale chronique (supérieure à 1 mois) – sarcome de Kaposi – lymphome de Burkitt – lymphome immunoblastique – lymphome cérébral primitif – infection à *Mycobacterium avium* ou *kansasii*, disséminée ou extrapulmonaire – infection à *Mycobacterium tuberculosis*, quel que soit le site (pulmonaire ou extrapulmonaire) – infection à mycobactérie, identifiée ou non, dissémininée ou extrapulmonaire – pneumopathie bactérienne récurrente – leuco-encéphalopathie multifocale progressive – septicémie à *Salmonella* non typhi récurrente – toxoplasmose cérébrale – syndrome cachectique dû au VIH

Tableau 4.IV. *Dose quotidienne pour le traitement des infections opportunistes, parasitaires, fongiques et bactériennes*

	Traitement première intervention	*Alternative*	*Autres*
P. jirovecii (pneumocystose)	Triméthoprime + sulfaméthoxazole (15/75 mg/kg/j) sans dépasser 6 cp/j de *Bactrim* forte ou 12 amp/j *Bactrim* IV pendant 21 jours	Pentamidine IV (3 mg/kg/j)	Triméthoprime (20 mg/kg/j) + dapsone 100 mg/j Atovaquone (750 mg × 2/j)
T. gondii (toxoplasmose)	Pyriméthamine (100 mg pendant 2 j puis 1 mg/kg/j) + sulfadiazine (4 g/j) + acide folinique (25 mg/j) pendant 6 semaines	Pyriméthamine (50 mg/j) + clindamycine (2,4 g/j)	Atovaquone (1 500 mg × 2/j)
Cryptosporidies (cryptosporidiose)	Nitazoxamide (2 g/j) (ATU nominative)		Paromomycine (ATU nominative) (2 g)
Microsporidies (microsporidiose)	Albendazole *(E. intestinalis)* (400 mg × 2/j) pendant 21 jours Fumagilline *(E. bieneusi)* 20 mg × 3/j pendant 14 jours		
C. neoformans (cryptococcose)	Amphotéricine B (0,7 à 1 mg/kg/j) IV + flucytosine (100 mg/kg/j en 4 prises)	Fluconazole (400 à 800 mg/j en 1 prise)	
Candida (candidose œsophage)	Fluconazole (200 mg/j en 1 prise)	Voriconazole Itraconazole	Amphotéricine B (IV)
M. tuberculosis (tuberculose)	Isoniazide (3 à 5 mg/kg/j) + rifampicine (10 mg/kg/j) ou rifabutine (150 mg/2 j en cas d'association à IP/r) + éthambutol (15 mg/kg/j) + pyrazinamide (25 mg/kg/j)	Moxifloxacine Amikacine	

▼

▶

Tableau 4.IV. *Dose quotidienne pour le traitement des infections opportunistes, parasitaires, fongiques et bactériennes* (suite)

	Traitement première intervention	*Alternative*	*Autres*
M. atypique (infection à M. avium)	Rifabutine (300 mg/j)* + clarythromycine (1 g/j) + éthambutol (15 mg/kg/j)	Amikacine (15 mg/kg/j) + ciprofloxacine (750 mg × 2/j) + azithromycine (600 mg/j)	
Salmonelles (salmonellose)	Ciprofloxacine (750 mg × 2/j pendant 10 jours)	Azithromycine	Ceftriaxone Céfotaxime
Virus			
CMV	Ganciclovir 5 mg/kg × 2/j pendant 21 jours Foscarnet (90 mg/kg × 2/j pendant 21 jours)	Cidofovir (5 mg/kg/15 j) + probénécide Valganciclovir oral : 900 mg × 2/j	
VZV (zona)	Aciclovir IV (10 mg/kg × 3/j pendant 10 jours) si CD4 < 200/mm^3	Valaciclovir (1 g × 3 pendant 7 à 10 jours) si CD4 > 200/mm^3	Foscarnet

* ATTENTION : 150 mg/j si ritonavir.

Tableau 4.V. *Agents infectieux et non infectieux à l'origine de syndromes de reconstitution immunitaire (SRI) au cours de l'infection par le VIH* (d'après Breton G. *La lettre de l'infectiologue.* Mai-juin 2006; 3 : 116-125)

	Agent infectieux, non infectieux	*Manifestations cliniques lors du SRI*
Mycobactéries Bactérie	*M. tuberculosis* *M. avium complex* *M. leprae* *Bartonella henselae* *Chlamydiae trachomatis*	Fièvre, lymphadénite, lésion pulmonaire Fièvre, lymphadénite Réaction de réversion lymphadénite Fiessinger-Leroy-Reiter
Mycose	*C. neoformans* *H. capsulatum* *Pneumocystis jirovecii*	Méningite aseptique, lymphadénite Lymphadénite Pneumopathie Folliculite
Virus	VZV HSV CMV HHV8 JC virus Hépatite virale C et B Parvovirus B19 HPV EBV BK virus VIH	Récurrence de zona Ulcération chronique Uvéite, pneumopathie Kaposi extensif Aggravation de LEMP Élévation des transaminases, séroconversion Encéphalite Récurrence condylome Lymphome Cystite hémorragique Encéphalomyélite, vascularite cérébrale
Parasites	*Leishmania infantum, major* Microsporidie	Uvéite, dermatite post kala azar Kératoconjonctivite
Maladies inflammatoires	Sarcoïdose Basedow Guillain-Barré Lupus Polymyosite	Apparition ou poussée évolutive

5 | PEAU ET VIH

E. CAUMES

Les manifestations cutanées sont très fréquentes et possibles à tous les stades de l'infection par le VIH. Très diverses, elles peuvent être révélatrices de l'infection. La plupart sont banales mais particulières par leur fréquence, leur gravité ou leur chronicité. Certaines sont très évocatrices de l'infection par le VIH. La majorité est d'origine infectieuse. Les principales néoplasies sont induites par des virus oncogènes et opportunistes (papillomavirus humains et cancers génitaux ; virus Epstein-Barr et lymphomes ; virus HHV8 et maladie de Kaposi).

L'histoire naturelle de l'infection par le VIH et de ses manifestations dermatologiques a été profondément modifiée par l'apparition des multithérapies antirétrovirales. Celles-ci ont entraîné une diminution de la fréquence des dermatoses les plus opportunistes (candidoses, dermatophyties, herpès récurrent, maladie de Kaposi, leucoplasie orale chevelue), mais aussi l'amélioration spontanée de la plupart des dermatoses. Par ailleurs, ces traitements s'accompagnent souvent de l'apparition d'effets indésirables cutanés liée à la reconstitution immunitaire ou à une toxicité médicamenteuse. Enfin, les interactions entre maladies sexuellement transmissibles et infection par le VIH posent de multiples problèmes.

PRIMO-INFECTION PAR LE VIH

L'incubation varie entre 3 jours et 3 mois (3 semaines en moyenne). La primo-infection dure de 3 jours à 4 semaines (en moyenne 1 à 2 semaines). La fréquence des manifestations cliniques au cours de la primo-infection VIH se situe autour de 50 % (5 à 90 %). Sur le plan cutané, il existe un exanthème, le plus souvent maculeux ou maculopapuleux dans 50 % des cas en moyenne. Il peut s'y associer une atteinte muqueuse (pharyngite douloureuse, énanthème du voile et des piliers, purpura palatin, érosions buccales et plus rarement génitales). Tout exanthème maculopapuleux fébrile doit donc amener à rechercher une primo-infection par le VIH (*cf.* p. 14).

PATHOLOGIES TUMORALES

Maladie de Kaposi (MK)

La maladie de Kaposi est la conséquence d'une infection par un virus oncogène récemment découvert, le virus HHV8 (ou KSHV) qui appartient à la

famille des *herpes viridae* et de l'immuno-dépression sous-jacente. Les modes de transmission de ce virus sont variables selon la région du monde : essentiellement sexuelle chez les adultes homosexuels dans les pays occidentaux; essentiellement orale chez les enfants vivant dans les pays tropicaux.

Clinique

La lésion élémentaire dermatologique est une macule érythémateuse, angiomateuse et violine. Celle-ci s'infiltre progressivement pour évoluer vers une papule puis un nodule pour aboutir finalement à la formation de larges plaques résultant de la confluence des lésions cutanées, voire de formes tumorales. La topographie des lésions est très variable. L'atteinte des extrémités des membres, du visage et des muqueuses nécessite une prise en charge spécialisée. Une atteinte de la muqueuse buccale (essentiellement palatine) est présente dans 50 % des cas environ. Les localisations viscérales, notamment pulmonaires, et les formes œdémateuses du visage, des organes génitaux et des membres inférieurs font toute la gravité de la maladie en engageant le pronostic fonctionnel puis vital.

Diagnostic

Le diagnostic de certitude repose sur l'histologie : l'aspect anatomopathologique est caractéristique de la maladie à condition de réaliser une biopsie d'une lésion cutanée qui n'est pas trop récente. L'aspect clinique très évocateur dans un contexte de séropositivité VIH peut suffire à évoquer le diagnostic mais pas à instaurer une chimiothérapie toxique.

Traitement

L'évolution de la MK, variable d'un patient à un autre, a été transformée par l'apparition des trithérapies antirétrovirales (cART). Avant les années 1996 – 1997, le pronostic vital était principalement engagé par les infections opportunistes et la MK était responsable du décès des patients dans 25 % des cas environ. Dorénavant, les indications thérapeutiques doivent prendre en compte l'efficacité des traitements antirétroviraux, car on peut s'attendre à une amélioration spontanée de la MK chez près de 80 % des patients sous traitement antirétroviral.

Les indications thérapeutiques sont conditionnées par la réponse au traitement antirétroviral sauf dans les formes de MK qui mettent en jeu immédiatement le pronostic vital (atteinte viscérale, lymphœdème kaposien). Dans ce cas, une polychimiothérapie ou un traitement par taxane est indiquée d'emblée. Dans les autres cas, on attend l'efficacité du traitement antirétroviral sur la MK (de l'ordre de 3 mois de traitement antirétroviral). Au-delà, le choix se porte, en fonction du nombre et du siège des lésions, vers les petits moyens locaux (exérèse, cryothérapie, alitretinoine), la radiothérapie, l'interféron alpha, une monochimiothérapie (bléomycine, alcaloïdes de la pervenche, étoposide, anthracyclines liposomales, taxanes) ou une polychimiothérapie (association anthracyclines – bléomycine – vincristine ou vinblastine).

Autres tumeurs

Les lymphomes B sont fréquents au cours du sida, mais les localisations cutanées et muqueuses sont rares.

De rares observations de lymphomes T ont été rapportées. Certains se présentent sous forme d'érythrodermie avec une infiltration pseudolymphomateuse de la peau par des lymphocytes CD8 + activés par le VIH.

Divers types de carcinomes sont de plus en plus souvent rapportés justifiant une suveillance rapprochée du revêtement cutané et une biopsie au moindre doute de lésion tumorale. Les plus fréquentes des tumeurs cutanées sont :

- carcinomes épidermoïdes génitaux et anaux attribués au virus HPV *(Human Papilloma Virus)*;
- carcinomes basocellulaires;
- et, exceptionnellement, carcinomes épidermoïdes.

Enfin, les mélanomes ont été signalés avec une fréquence plus grande et sont d'évolution plus sévère.

INFECTIONS

Il peut s'agir d'infections cutanées ou muqueuses, souvent d'origines virales et fungiques, parfois bactériennes et plus rarement parasitaires (tableau 5.I). La gravité particulière des maladies sexuellement transmissibles suivantes doit être soulignée : la syphilis oculaire, la syphilis neurologique, l'herpès résistant à l'aciclovir, les condylomes étendus, les cancers muqueux (col utérin, anus, penis) et l'hépatite B d'évolution cirrhogène.

Tableau 5.I. *Dermatoses infectieuses*

Bactéries : – Staphylococcies – Streptococcies – Syphilis – Périodontopathies – Angiomatose bacillaire	**Champignons :** – Candidoses buccales – Dermatophyties – Cryptococcose – Histoplasmose – *Malassezia furfur*
Mycobactéries : – *Mycobacterium tuberculosis* – *Mycobacterium leprae*	**Parasites :** – Gale – Infections à *Demodex folliculorum*
Virus : – Herpès simplex – Varicelle, zona – *Molluscum contagiosum* – Condylomes (HPV) – Leucoplasie orale chevelue – HHV8 (maladie de Kaposi)	

Infections bactériennes

Infections banales

Les infections à *Staphylococcus aureus* sont le plus souvent des infections cutanées superficielles se manifestant par des folliculites (visage, thorax, fesses, membres), des impétigos staphylococciques du cou et de la barbe, des récidives tardives d'acné, des botryomycomes, des abcès, des cellulites, des ecthymas, des intertrigos et une furonculose. C'est l'aspect chronique, récidivant ou rebelle au traitement usuel qui fait évoquer une infection sous-jacente par le VIH.

Les infections à *Streptococcus pyogenes* sont aussi fréquentes chez les patients infectés par le VIH. Leur aspect clinique est banal (impétigo, echtyma, dermohypodermite bactérienne aiguë) mais leur évolution récidivante plus évocatrice.

Syphilis

À l'origine du sida, l'évolution constamment mortelle de la maladie VIH et les campagnes médiatiques contre le sida ont eu pour conséquence, en particulier dans la communauté homosexuelle, de faire diminuer considérablement l'incidence des IST classiques. Mais depuis la fin des années 1990, on observe une reprise des comportements sexuels à risque chez les patients infectés par le VIH (notamment parmi les homosexuels et en matière de relation oro-génitale). Ce phénomène connu sous le nom de relapse est associé, sans surprise, à la réapparition des IST, principalement la syphilis. Il est donc indispensable de pratiquer (et de surveiller) la sérologie des tréponématoses chez tous les patients infectés par le VIH et, inversement, de pratiquer une sérologie VIH à tout patient ayant ou ayant eu une syphilis.

Les interrelations entre la syphilis et l'infection par le VIH sont assez défavorables. D'un côté, l'existence d'une ulcération génitale, qu'elle soit syphilitique ou non, favorise la contamination sexuelle par le VIH, de l'autre, l'infection par le VIH modifie dans une certaine mesure l'histoire naturelle de la syphilis. En effet, des syphilis graves, neurologiques, oculaires ou cutanées (syphilis maligne) ont été observées et des échecs thérapeutiques décrits. La fréquence des échecs thérapeutiques est maintenant considérée comme suffisamment faible pour ne pas remettre en cause les traitements classiques de la syphilis précoce par la benzathine pénicilline.

La ponction lombaire est indiquée au cours de l'infection par le VIH en cas d'existence de signes neurologiques ou ophtalmologiques, de syphilis tardive, de syphilis de durée inconnue et d'une mauvaise réponse au traitement classique.

Le traitement de la syphilis précoce (primaire, secondaire, latente précoce) repose sur la benzathine pénicilline (une injection intramusculaire). Le traitement de la neurosyphilis est la pencilline G par voie intraveineuse. En cas d'allergie à la pénicilline, la seule alternative thérapeutique validée est la doxycycline.

Dans tous les cas, le succès thérapeutique est jugé sur la guérison clinique rapide, puis la décroissance du VDRL quantitatif qu'il faut surveiller à 1, 3, 6, 12 et 24 mois.

Autres infections cutanées bactériennes

❐ Angiomatose bacillaire

L'angiomatose bacillaire est très rare en France. Elle survient le plus souvent à un stade avancé de l'évolution. Elle est due soit à *Bartonella henselae* transmis par les puces de chat, soit à *B. quintana* transmis par les poux de corps. Elle se caractérise par des papules ou des nodules angiomateux, parfois ulcérés, uniques ou multiples. Les principaux diagnostics différentiels sont les botryomycomes et la maladie de Kaposi. L'atteinte muqueuse est possible. Une atteinte multiviscérale (fièvre, altération de l'état général, atteinte osseuse, pulmonaire, cérébrale, musculaire, hépatique nodulaire ou péliose) est fréquente. Le traitement fait appel aux macrolides, aux cyclines ou aux fluoroquinolones pendant une durée prolongée.

❐ Tuberculose

La tuberculose est l'une des infections opportunistes les plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH mais les localisations cutanées sont exceptionnelles. Toutes les formes cliniques de tuberculose cutanée peuvent être observées mais les miliaires cutanées et les scrofulodermes semblent être les plus fréquents. Le diagnostic repose essentiellement sur les cultures réalisées à partir de différents prélèvements cutanés ou autres (suivant la localisation de la maladie). Les biopsies cutanées, quant à elles, sont peu contributives.

❐ Infections cutanées par d'autres mycobactéries

Elles sont encore plus rares. Les infections par *Mycobacterium avium*, autrefois très fréquentes au stade terminal de l'infection par le VIH, ne s'accompagnent qu'exceptionnellement de manifestations cutanées. D'autres formes d'infections cutanées ont été rapportées à d'autres mycobactéries : *M. ulcerans* (ulcère de Buruli en région d'endémie), *M. haemophilum*, *M. bovis*, *M. marinum*, *M. chelonae* et *M. bovis* variété BCG. Mais c'est l'interaction entre lèpre et infection par le VIH qui se révèle être désormais un problème dans les pays d'endémie lépreuse.

Infections virales

Herpès simplex virus

Un herpès cutanéomuqueux chronique (durant plus d'un mois) est un critère de sida. Cliniquement, l'herpès s'exprime par un bouquet de vésicules évoluant vers une érosion superficielle qui guérit spontanément chez un individu immunocompétent et se transforme en une ulcération chronique chez l'immunodéprimé. La survenue de lésions chroniques est donc péjorative, témoignant d'une immunodépression profonde (inférieure à 100 CD4/mm^3).

Les localisations sont principalement muqueuses (vulve, gland, anus). Des tableaux similaires ont été décrits au niveau cutané sur le visage, les jambes, les mains et le cuir chevelu. Des herpès disséminés, cutanés ou exceptionnellement viscéraux ont été rapportés. L'herpès récidivant, périoral, génital ou anal, est plus fréquent chez les patients infectés par le VIH.

Le diagnostic repose sur l'isolement du virus HSV2 parfois HSV1 par culture. Certaines souches, surtout chez les patients déjà traités présentant un herpès chronique, sont résistantes à l'aciclovir, résistance à confirmer *in vitro* par un antivirogramme.

Le traitement est l'aciclovir ou le valaciclovir *per os* dans les formes courantes. Le traitement par l'aciclovir par voie intraveineuse est indiqué dans les formes muqueuses sévères et chez les patients les plus immunodéprimés. Le traitement des formes résistantes à l'aciclovir fait appel au foscarnet par voie intraveineuse.

Varicelle – zona

La survenue d'une varicelle est une éventualité plus fréquente chez les enfants que chez les adultes car ceux-ci sont le plus souvent immunisés contre cette infection après une varicelle dans l'enfance.

Le zona est en revanche une manifestation très fréquente chez les adultes infectés par le VIH : son incidence est 17 fois plus élevée chez les individus séropositifs que chez des sujets séronégatifs du même âge. Le zona peut survenir très tôt dans l'histoire naturelle de l'infection par le VIH. Il représente souvent la première manifestation clinique de la séropositivité; tout zona doit donc conduire à faire pratiquer une sérologie VIH.

Il s'agit le plus souvent de zonas banals, non compliqués. Les récidives dans le même dermatome ou à distance sont fréquentes et très évocatrices d'infection par le VIH. Lorsque le déficit immunitaire est sévère, des zonas extensifs, graves, nécrotiques sont possibles. La dissémination cutanée sous forme de zona disséminé chronique est marquée par des lésions cutanées peu nombreuses, papulonodulaires, hyperkératosiques, ulcérées, fourmillant de virus varicelle – zona (VZV). Les formes neurologiques et ophtalmologiques font toutes la gravité de la maladie.

Le diagnostic est clinique sauf dans les formes cutanées chroniques et neurologiques où la ponction lombaire, avec recherche du génome viral par PCR dans le LCR, est indiquée. Dans les formes chroniques, une résistance à l'aciclovir, en particulier chez des patients traités au long cours par aciclovir, est possible et doit alors être confirmé par la culture et un antivirogramme.

Sur le plan thérapeutique, les formes classiques de zona chez un patient pas trop immunodéprimé peuvent relever soit de l'abstention thérapeutique, soit des dérivés de l'aciclovir *per os* :

- aciclovir à la posologie de 800 mg, 5 fois par jour pendant 7 à 10 jours;
- ou de préférence le valaciclovir à la posologie de 3 g/j du fait de sa meilleure biodisponibilité par voie orale.

L'aciclovir par voie intraveineuse (30 mg/kg/j ou 500 mg/m^2 de surface corporelle 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours) est indiqué en cas de varicelle, de zonas récurrents, sévères, disséminés, de zona du trijumeau, de zona multimétamérique et de zona survenant chez un patient ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm^3. En cas de résistance à l'aciclovir, on recourt au foscarnet IV (120 à 200 mg/kg/j), jusqu'à la guérison clinique qui peut prendre plusieurs semaines.

Molluscum contagiosum

Les *molluscum contagiosum* (dus à des pox-virus), sont fréquents en particulier si les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200/mm^3.

Ils se manifestent typiquement par des papules roses de petite taille et ombiliquées en leur centre. Ils sont particuliers par leur profusion (parfois des centaines) sur le tronc, le visage, le cuir chevelu et par leur caractère récidivant.

Le diagnostic clinique est parfois difficile en cas de lésion cutanée volumineuse, profonde ou non ombiliquée. En cas de doute diagnostique, un examen direct et une biopsie s'imposent car certaines mycoses (cryptococcose, histoplasmoses…) peuvent simuler des *molluscum contagiosum*.

L'ablation des lésions à la curette constitue le traitement des *molluscum*.

Infections à HPV (Human Papilloma Virus)

Les infections cutanées, génitales, anales et, plus rarement, buccales à HPV sont fréquentes. Cliniquement, au niveau cutané, il s'agit le plus souvent de verrues vulgaires (papules kératosiques), parfois de verrues disséminées (vulgaires ou planes), de papulose bowénoïde et d'épidermodysplasie verruciforme. Au niveau muqueux, ces infections s'expriment par des condylomes, volontiers plus profus et plus difficiles à traiter. Les complications oncogènes (carcinomes anaux et du penis, dysplasies du col, cancers du col utérin) sont plus fréquentes dans la population infectée par le VIH. Les cancers invasifs du col utérin sont considérés comme un critère de sida.

Le diagnostic est clinique, confirmé par l'aspect anatomopathologique dans les cas difficiles et en cas de suspicion de néoplasie.

Le traitement des verrues et des condylomes est seulement local mais difficile du fait du manque d'efficacité des traitements topiques (podophylotoxine, imiquimod) et de la fréquence des récidives en cas de traitement local destructeur (cryothérapie, laser).

Autres dermatoses virales

❒ Infections à cytomégalovirus (CMV)

Les infections à CMV sont très fréquentes chez les patients infectés par le VIH ayant moins de 50 CD4/mm^3, mais les localisations cutanées sont exceptionnelles et les localisations muqueuses (buccales, génitales, périanales) sont rares.

❒ Leucoplasie orale chevelue

La leucoplasie orale chevelue est une atteinte de la muqueuse orale induite par la réactivation d'une infection à EBV (Epstein-Barr Virus). Elle signe une immunodépression relativement importante (habituellement moins de 300 CD4/mm^3).

Mycoses

Candidoses buccales

C'est l'une des manifestations cliniques les plus courantes de l'infection par le VIH quand le chiffre de lymphocytes CD4 s'abaisse en dessous de 200/mm^3.

Il existe trois formes cliniques de candidose buccale : érythémateuse, pseudo-membraneuse et la perlèche.

Le diagnostic de muguet (ou candidose pseudo-membraneuse) est clinique et n'a de valeur qu'en l'absence d'autres facteurs de risque (antibiothérapie, corticothérapie générale…).

L'interprétation des résultats des prélèvements mycologiques de la langue est difficile, *Candida albicans* étant une levure saprophyte de la muqueuse buccale. La quantification par numération des colonies a un intérêt, de même que l'existence de pseudo-filaments à l'examen direct.

Le traitement est local et général. Localement, on utilise des suspensions buvables d'amphotéricine B ou de dérivés azolés. Le fluconazole est le traitement oral de première intention de la candidose buccale. Une résistance clinique nécessite de faire une culture indispensable à l'identification de l'espèce. En effet, d'autres levures que *Candida albicans* (et parfois de moindre sensibilité ou résistante naturellement au fluconazole) peuvent être identifiées en culture : *Candida krusei, Candida glabrata, Candida parapsilosis* et *Candida tropicalis*.

Dermatophyties

Les dermatophyties, principalement à *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton* interdigitale et *Epidermophyton floccosum*, sont observées chez 20 à 40 % des patients infectés par le VIH. Les dermatophyties peuvent survenir très précocement dans l'histoire naturelle de l'infection par le VIH, mais les formes sévères (atteinte de l'ensemble des ongles, aspect d'ongles blancs) témoignent d'un déficit immunitaire important.

Il s'agit habituellement d'onyxis avec des ongles blancs mais aussi d'intertrigos interorteils banals, plus rarement de dermatophytie de la peau glabre, exceptionnellement de folliculites, de périonyxis, de kératodermies palmo-plantaires ou de formes disséminées. Des teignes du cuir chevelu, en particulier à *Microsporum canis*, ont été décrites et le diagnostic de teigne chez un adulte doit faire pratiquer une sérologie VIH.

Le diagnostic est confirmé par l'examen mycologique (examen direct et culture).

Le traitement est local dans les formes cutanées et unguéales distales; il est administré par voie orale (terbinafine, griséofulvine) dans les atteintes cutanées diffuses unguéales proximales et les atteintes des phanères.

Autres mycoses cutanées

Il s'agit d'infections tropicales. Il est rare de les observer en France, sauf chez des personnes originaires de ces pays.

❒ Cryptococoses

Les localisations cutanées des cryptococcoses sont présentes dans 10 % des infections disséminées à *Cryptococcus neoformans*.

Les lésions cliniques sont polymorphes : papules à type de *Molluscum contagiosum*, nodules, pustules acnéiformes du visage, vésicules, ulcérations, cellulite, panniculite, végétations, purpura ou abcès sous-cutanés siégeant en règle sur les extrémités de membres, la tête ou le cou.

Le diagnostic est mycologique, établi par la mise en évidence des levures encapsulées soit à l'examen direct d'un prélèvement cutané, soit à partir d'une biopsie cutanée, soit par le cytodiagnostic de Tzanck. Il est confirmé par les cultures sur milieu de Sabouraud (peau, sang, LCR) et par la positivité de l'antigénémie cryptococcique qui permet de suivre l'évolution sous traitement.

Le traitement de première intention est le fluconazole.

❒ Histoplasmoses

Les localisations cutanées surviennent dans environ 10 % des cas d'histoplasmoses disséminées. Cliniquement, elles s'expriment par des papules, des nodules, des pustules, des plaques, des végétations situés sur le visage, le tronc ou les bras.

Le diagnostic est mycologique par la mise en évidence des corps levuriformes (seul l'examen direct permet l'identification de l'espèce) et les cultures (lentes, 2 à 6 semaines) sur milieu de Sabouraud, à partir de prélèvements sanguins, cutanés (frottis, biopsie), médullaires. La positivité de l'antigénémie histoplasmique a un intérêt encore discuté. Les sérologies peuvent être négatives.

❒ Infections cutanées à Malassezia furfur

Malassezia furfur est responsable de deux types d'infections, le pytiriasis versicolor et la dermite séborrhéique dans les zones séborrhéiques du visage et du tronc. Le pytiriasis versicolor est rare au cours de l'infection par le VIH, mais la dermatite séborrhéique est très répandue. Néanmoins, comme il s'agit d'une infection également fréquente dans la population générale, elle n'est évocatrice d'infection par le VIH que par son côté rebelle, récidivant et profus.

La prévalence de la dermatite séborrhéique varie de 10 à 80 % selon les séries, mais augmente avec la progression du déficit immunitaire. L'aspect clinique

chez les patients infectés par le VIH est le plus souvent très proche de la forme du sujet immunocompétent.

Parasitoses

Infection par Sarcoptes scabiei

Cette infection est responsable de la gale. Des formes de gale « exagérée » ou « croûteuse » sont classiques mais rarement observées chez ces patients. Les lésions prédominent sur le tronc et sont érythémato-squameuses, papulo-squameuses, avec une hyperkératose considérable des coudes, des genoux, du scrotum ; les paumes sont épargnées. Le prurit est très intense. Tout prurit inexpliqué doit faire évoquer systématiquement la gale.

Le diagnostic est clinique et peut être confirmé par l'examen parasitologique direct.

Le traitement est local (benzoate de benzyle) et général (ivermectine).

Demodex folliculorum

Demodex folliculorum est habituellement responsable de blépharites et parfois de folliculites. Cinq pour cent des folliculites des patients infectés par le VIH seraient dues à *D. folliculorum*. Les lésions, pustuleuses et prurigineuses, prédominent sur le visage et le cou. L'infiltrat périfolliculaire est volontiers riche en éosinophiles. Le traitement est difficile.

MANIFESTATIONS CUTANÉES NON INFECTIEUSES

Toxidermies

Une fréquence très élevée de toxidermie a été décrite, chez les patients infectés par le VIH, avec le triméthoprime – sulfaméthoxazole (TMP-SMZ), d'autres sulfamides (sulfadoxine, sulfadiazine) et d'autres médicaments (amoxicilline, thalidomide, clindamycine…), ainsi que certains antirétroviraux.

La forme clinique de toxidermie la plus fréquente est un exanthème maculo-papuleux, plus ou moins prurigineux, survenant vers le dixième jour du traitement. Dans environ deux tiers des cas, l'éruption disparaît spontanément malgré la poursuite du traitement mais la prudence s'impose. Des cas de toxidermie grave, tels que des syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson et d'hypersensibilté médicamenteuse, sont également de fréquence supérieure à celle observée en dehors de l'infection par le VIH. Toute toxidermie doit donc faire pratiquer un test de dépistage pour le VIH.

Les principaux antirétroviraux pourvoyeurs de toxidermies sont les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et l'abacavir (tableau 5.II).

Les formes cliniques de toxidermies observées sont des exanthèmes maculo-papuleux, des syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson, et des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse. Le risque de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell chez les patients traités par névirapine a été

Tableau 5.II. *Toxidermies et antirétroviraux*

	Médicaments	*Toxidermies*
INNTI	Névirapine et éfavirenz	EMP, SJS, syndrome de Lyell, HSM
INTI	Abacavir	EMP
IP	Nelfinavir et atazanavir	EMP banaux

INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.
INTI : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.
IP : inhibiteurs de protéases.
SJS : syndrome de Stevens-Johnson.
EMP : exanthèmes maculopapuleux
HSM : hypersensibilité médicamenteuse

évalué en Europe à 0,3 %. La poursuite du traitement n'est pas conseillée même si la toxidermie peut régresser sans modification du traitement.

La toxidermie à l'abacavir est beaucoup plus fréquente (test HLA) chez les patients porteurs du gène HLA B57 et le dépistage de cet allèle permet de réduire le risque de toxidermie.

Manifestations cutanées liées à la restauration immunitaire

L'instauration du traitement antirétroviral peut induire des maladies consécutivement à la restauration immunitaire : réactivation in situ de zona, herpès, abcès sous-cutané à *Mycobacterium avium, M. tuberculosis*, réaction paradoxale antituberculeuse, photodermatoses, prurigo, folliculites, dermatite atopique, sarcoïdose.

Psoriasis

L'incidence du psoriasis ne semble pas augmentée chez les patients infectés par le VIH, mais les formes sévères représentent environ 25 % des psoriasis. Elles semblent corrélées à un déficit immunitaire important (CD4 < 200/mm^3) et sont améliorées par le traitement antirétroviral.

Prurit – prurigo

Le prurit est un symptôme fréquent, plus particulièrement en région tropicale, où il est un bon marqueur clinique d'infection par le VIH. Il peut être dû à des dermatoses bien individualisées (gale, dermatophyties, toxidermies…) ou à la sécheresse cutanée, fréquente au stade terminal de la maladie. Le prurit reste néanmoins souvent inexpliqué avec des lésions cutanées peu spécifiques : des

papules, des papulo-pustules folliculaires ou non folliculaires, des excoriations, une lichénification et des dyschromies. Elles siègent sur le tronc et les membres (surtout les régions distales) et sont rarement localisées sur le visage. Le prurigo serait dû à une hypersensibilité aux piqûres d'insectes.

Les dermocorticoïdes sont efficaces sur le prurigo et les émollients sur le prurit, mais l'amélioration la plus probante est due au traitement antirétroviral.

Autres dermatoses

Ces autres dermatoses sont les suivantes :

• les hyperpigmentations cutanéomuqueuses non médicamenteuses. Les manifestations cliniques sont les suivantes : une mélanodermie diffuse, une mélanonychie, des macules pigmentées muqueuses ou acrales. Le mécanisme n'est pas univoque et impliquerait une insuffisance surrénalienne, des carences nutritionnelles et vitaminiques (folates, vitamine B12), des hémochromatoses post-transfusionnelles, une érythrodermie pigmentée CD8 et une hyperproduction d'alpha MSH;

• l'hypertrichose ciliaire acquise. Elle se manifeste par une pousse anormalement longue des cils. La physiopathologie est encore mystérieuse, car tous les patients décrits étaient très immunodéprimés;

• des ulcérations buccales, pharyngées voire œsophagiennes. Elles ont été décrites chez des patients ayant un déficit immunitaire profond (< 200 CD4/mm^3) et chez lesquels une origine virale (HSV et CMV) a été éliminée. Ces aphtoses ont une évolution récidivante, chronique, voire mutilante;

• un aspect très particulier de cheveux défrisés soyeux. Cette observation a été décrite chez les sujets de race noire et pourrait concerner 10 % des séropositifs en Afrique. Son mécanisme est inconnu.

CONCLUSION

Les manifestations cutanéomuqueuses sont très fréquentes au cours de l'infection par le VIH. L'histoire de ces manifestations dermatologiques a été transformée par les traitements antirétroviraux efficaces. Ces manifestations sont dans l'ensemble moins fréquentes que par le passé, mais elles se sont enrichies des effets indésirables cutanés de ces traitements et de la reconstitution immunitaire qu'ils induisent.

6 PRINCIPES ET GESTION DES TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX

J. GHOSN, C. KATLAMA

RAPPEL HISTORIQUE

Les progrès réalisés en matière de traitements anti-VIH ont constitué une révolution thérapeutique majeure et, plus largement, ouvert une voie considérable dans la recherche antivirale.

Dates clés

Plusieurs dates clés ont jalonné l'histoire du sida et de sa thérapeutique :

• 1981 : reconnaissance des premiers cas de l'épidémie;

• 1983 : découverte du virus qui prend le nom de VIH; la séropositivité pour le VIH est associée à une sentence de mort;

• 1986 – 1987 : AZT (zidovudine) analogue nucléosidique inhibiteur de la transcriptase inverse (INTI), premier traitement antirétroviral dont le bénéfice en monothérapie se révèle rapidement insuffisant;

• 1990 – 1995 : période des bithérapies :

➢ développement de nouvelles molécules antirétrovirales (ddC, ddI, AZT), conduisant à des monothérapies successives très vite limitées par le développement de la résistance,

➢ évaluation de bithérapies d'analogues nucléosidiques avec bénéfice plus soutenu quoique transitoire, amorce d'une réduction de la mortalité;

• 1996 : début de l'ère des cART (traitements antirétroviraux combinés) avec introduction des premiers inhibiteurs de la protéase (IP) du VIH permettant, en association aux INRT, des combinaisons antirétrovirales hautement actives (en anglais HAART). Ces traitements, pour la première fois, permettent de réduire efficacement la réplication virale et de restaurer l'immunité avec des conséquences bénéfiques spectaculaires sur la diminution de la morbidité et du nombre de décès de 80 % chez les patients vivant dans les pays industrialisés.

De 1998 à nos jours

La décennie qui s'achève a vu le développement continu de molécules nouvelles soit :

• appartenant à une des trois classes initiales INTI, INNTI ou IP mais bénéficiant :

➢ d'une formule galénique simplifiée ou de formes combinées,

➢ d'une meilleure tolérance,

➢ d'un profil de résistance supérieure leur permettant d'être efficace sur des virus résistants à des molécules déjà utilisées dans la classe thérapeutique;

• appartenant à de nouvelles classes thérapeutiques, actives sur d'autres étapes du cycle viral, dépourvues de résistance à l'encontre des autres familles (inhibiteurs de fusion, inhibiteurs de CCR5 et inhibiteurs d'intégrase).

PRINCIPE DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

L'ensemble des données scientifiques accumulées jusqu'à maintenant, en 2008, permettent d'affirmer que :

• Les traitements antirétroviraux combinés (cART) actuels permettent d'obtenir une puissance antirétrovirale importante et durable.

La survie optimale des patients infectés par le VIH, le maintien de l'efficacité du traitement ARV, l'absence de développement de la résistance sont au mieux obtenus par un contrôle maximal de la réplication virale en dessous du seuil de détection de 50 copies/mL. L'objectif « indétectabilité de la charge virale » est devenu un impératif à tous les stades de la thérapeutique, c'est-à-dire même chez les patients qui ont vécu plusieurs échecs thérapeutiques. Les molécules récemment developpées ont permis d'atteindre cet objectif dans des pourcentages qui varient entre 35 et 70 % des cas chez des patients en situation de multirésistance.

Cette inhibition efficace et durable de la réplication virale permet la restauration de l'immunité (augmentation qualitative et quantitative des lymphocytes CD4), elle-même à l'origine de l'amélioration clinique. Aussi longtemps qu'un traitement antirétroviral est correctement pris par le patient, et en l'absence d'interactions pharmacologiques réduisant la concentration plasmatique des antirétroviraux, la charge virale devenue indétectable le reste. L'adhésion au traitement est donc un élément déterminant de l'efficacité de celui-ci. En revanche, s'il existe des difficultés dans la prise du traitement (prise incomplète, oubli de certaines prises, non-respect des contraintes alimentaires…), alors la concentration de médicaments dans le plasma devient insuffisante et la réplication virale reprend. Mais, plus grave encore, cette réplication sous pression antirétrovirale insuffisante sélectionne des souches virales résistantes aux médicaments. Ainsi, des souches de virus résistantes sont sélectionnées, ce qui va réduire progressivement l'efficacité du traitement. Actuellement, près de 85 % des patients suivis dans les services hospitaliers ont une charge virale indétectable.

• Le contrôle de la réplication virale permet la restauration immunitaire.

Si le seuil de 200 CD4/mm^3 permet de réduire massivement le risque d'infections opportunistes, des données récentes suggèrent que c'est celui de 500 CD4/mm^3 qui permettrait d'atteindre une espérance de vie chez les

patients VIH + équivalente à celle des personnes non infectées par le VIH. L'activation immunitaire résiduelle pourrait jouer un rôle de plus en plus important.

• Le traitement antirétroviral doit être administré à vie.

En raison de la persistance de virus intégrés dans le génome des cellules sur lesquelles les traitements ARV n'agissent pas, il n'est actuellement pas possible d'envisager l'éradication du VIH.

• Le traitement antirétroviral ne peut être interrompu de façon prolongée sans risque.

Plusieurs études ont montré que l'interruption du traitement était délétère. La très large étude « SMART » a comparé deux stratégies chez près de 6 000 patients : d'une part l'interruption du traitement antirétroviral chez des patients ayant plus de 350 $CD4/mm^3$, avec reprise de celui-ci lorsque les lymphocytes CD4 tombent à moins de $250/mm^3$, d'autre part le maintien du traitement antirétroviral. L'étude a été interrompue prématurément en raison d'un plus grand nombre d'événements morbides (cardiovasculaires, rénaux, hépatiques) et de décès chez les patients ayant interrompu le traitement antirétroviral. Un grand nombre de ces événements est survenu chez des patients ayant un nombre élevé de CD4. Ces données fondamentales pour notre connaissance de la physiopathologie de cette infection mettent en exergue le rôle délétère du virus non seulement sur l'immunodépression mais aussi sur l'activation immune qu'il induit lorsque la réplication du virus n'est pas contrôlée. Ainsi, la reprise de la réplication virale s'accompagne de la production de cytokines inflammatoires ou ayant un rôle dans la coagulation, qui favorisent la survenue d'événements cardiovasculaires.

MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX

Médicaments disponibles

Les antirétroviraux actuellement disponibles agissent au niveau de quatre étapes du cycle viral conduisant à la réplication du VIH (fig. 1.1, p. 5) :

• l'entrée du virus dans le lymphocyte T CD4 ;

• la *transcriptase inverse*, enzyme permettant la synthèse d'ADN complémentaire à partir d'ARN viral. Elle agit avant l'intégration du virus dans le génome de la cellule hôte ;

• l'intégrase, enzyme permettant l'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire de la cellule hôte ;

• la *protéase*, enzyme nécessaire au clivage des précurseurs polypeptidiques viraux pour la production de protéines virales matures. À l'inverse des inhibiteurs de la transcriptase inverse qui agissent sur des cellules activées non encore infectées ou en voie de l'être, les inhibiteurs de la protéase sont actifs sur les cellules infectées de façon chronique en bloquant la phase tardive de maturation virale.

Inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH

Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Le premier INTI (AZT ou zidovudine *[Rétrovir]*) a été disponible en France en 1987. Depuis, cette classe d'antirétroviraux a continué de s'élargir et demeure une composante majeure de la thérapeutique antirétrovirale. En se liant à la transcriptase inverse, les métabolites phosphorylés et actifs des INTI entrent en compétition avec les nucléosides naturels comme un substrat alternatif et agissent en bloquant la formation de la liaison 3'5'phosphodiesther de l'ADN proviral; cette action conduit à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN proviral. Les INTI sont actifs sur le VIH1 et le VIH2.

Sept molécules sont actuellement commercialisées : zidovudine ou AZT *(Rétrovir)*, didanosine ou ddI *(Videx)*, stavudine ou D4T *(Zerit)*, lamivudine ou 3TC *(Épivir)*, abacavir *(Ziagen)*, ténofovir *(Viréad)*, emtricitabine ou FTC *(Emtriva)*. Il existe aussi quatre formes combinées : AZT + 3TC *(Combivir)*, AZT + 3TC + abacavir *(Trizivir)*, abacavir + 3TC *(Kivexa)*, ténofovir + emtricitabine *(Truvada)*. Le tableau 6.IV (p. 87) précise les INTI actuellement disponibles ainsi que leurs principales caractéristiques. Le tableau 6.I résume les avantages et les inconvénients des INTI.

Tableau 6.I. *Avantages et inconvénients des INTI*

Avantages des INTI	*Inconvénients des INTI*
Simplicité de prise (1 ou 2 fois/j) Peu d'interactions médicamenteuses Pas de contraintes alimentaires (sauf ddI et ténofovir) Résistance croisée modérée Coût peu élevé Génériques disponibles	Puissance virologique modérée (0,5 à 1 $\log_{10}$) Toxicité mitochondriale Toxicité long terme (lipoatrophie) Résistance croisée

Résistance

❒ Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Les INNTI (éfavirenz *[Sustiva]*, névirapine *[Viramune]*) sont des antirétroviraux structurellement et chimiquement différents des analogues nucléosidiques. Ils inhibent la transcriptase inverse de façon non compétitive, en se fixant directement sur son site catalytique sans passer par une étape de phosphorylation. Ils ont une longue demi-vie, ce qui autorise une seule prise quotidienne, et sont métabolisés par le foie. Leur métabolisme, inhibiteur ou inducteur du cytochrome p450, induit des interactions médicamenteuses avec ajustements éventuellement de doses, en particulier en association avec les autres antirétroviraux (*cf.* chapitre 8, p. 102).

Les INNTI sont puissants, permettant une réduction de la charge virale de l'ordre de 1,5 à 2 $\log_{10}$. Cependant, les NNRTIs de première génération se

caractérisent par l'émergence très rapide de résistance en cas de persistance de la réplication virale avec, d'une part, un très haut niveau de résistance rendant la molécule inefficace et, d'autre part, une résistance croisée à toute la classe compromettant l'utilisation de l'autre INNTI (névirapine ou éfavirenz). Enfin, les INNTI sont inactifs sur le VIH2.

Une seconde génération de NNRTIs, très attendue, est en développement. L'étravirine *(Intelence)* est un INNTI qui reste actif sur les souches virales résistantes aux autres INNTI disponibles. Dans les essais DUET-1 et DUET-2 s'adressant à des patients en multi-échec de traitement et ayant déjà échappé aux INNTI, l'étravirine combinée avec l'IP darunavir a permis l'obtention d'une charge virale indétectable chez environ 60 % des patients par rapport à 40 % dans le bras placebo, avec une tolérance comparable au placebo. Il devrait être commercialisé à l'automne 2008. Un autre NNRTI, la rilpivirine, est en développement chez les patients débutant un traitement antirétroviral (patients naïfs).

Le tableau 6.V (p. 88) donne les principales caractéristiques et modes d'utilisation des trois INNTI commercialisés en France :

- éfavirenz ou EFV *(Sustiva)*;
- névirapine ou NVP *(Viramune)*;
- étravirine (TMC 125).

Le tableau 6.II résume les avantages et les inconvénients des INNTI.

Tableau 6.II. *Avantages et inconvénients des INNTI*

Avantages des INNTI	*Inconvénients des INNTI*
Simplicité de prise Aucune contrainte alimentaire Peu de toxicité à long terme. Bonne tolérance à long terme Puissance virologique (1 à 1,5 log_{10}) Coût peu élevé	Tolérance à court terme (toxicité cutanée/hypersensibilité pour la névirapine, intolérance neuropsychoque pour l'éfavirenz) Développement rapide de résistance Niveau élevé de résistance Résistance croisée +++ Interactions médicamenteuses Inactifs sur le VIH2

❒ Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP)

Les IP représentent une classe thérapeutique qui a beaucoup évolué au cours des dernières années vers une plus grande simplicité avec la plupart des IPs utilisés actuellement, administrés en une prise quotidienne. Outre sa puissance, cette classe thérapeutique se caractérise – seule à ce jour à posséder cet avantage – par une barrière génétique à la résistance élevée et ainsi, même en cas de réplication virale persistante.

Les IP sont actifs sur le VIH1 et le VIH2.

Les IP actuellement disponibles sont : le ritonavir ou RTV *(Norvir)*, le saquinavir ou SQV *(Invirase)*, le nelfinavir ou NFV *(Viracept)*, l'indinavir ou IDV *(Crixivan)*, le fosamprénavir ou FosAPV *(Telzir)*, le lopinavir/ritonavir ou

LPV/r *(Kalétra)*, l'atazanavir *(Reyataz)*, le tipranavir *(Aptivus)* et le darunavir *(Prezista)*.

Les IP sont principalement métabolisés au niveau hépatique par l'intermédiaire du cytochrome P450. De ce fait, de nombreuses interactions médicamenteuses réciproques peuvent résulter de l'association de ces composés (*cf.* chapitre 8, p. 102). L'inhibition puissante du cytochrome p450 par le ritonavir conduisant à l'amélioration de la pharmacocinétique de cette classe avec un allongement de la demi-vie, une espacement des prises et des doses unitaires moindres ont amené à ne recommander les IPs que boostées par une dose faible de ritonavir (100 à 200 mg selon l'IP). Le RTV rend possible les associations d'IP aux INNTI en annulant leurs interactions réciproques. Seul l'atazanavir peut être utilisé sans ritonavir en traitement d'entretien.

Le tableau 6.VI (p. 89) donne les principales caractéristiques et modes d'utilisation des IP disponibles. Le tableau 6.III résume les avantages et les inconvénients des IP.

Tableau 6.III. *Avantages et inconvénients des IP*

Avantages des IP	*Inconvénients des IP*
Puissance virologique (1,5 à 2 $\log_{10}$) Synergie avec les INTI Résistance lente à apparaître Peu de résistance croisée	Nombre de gélules Conservation au réfrigérateur pour RTV Troubles digestifs fréquents Tolérance à long terme/lipodystrophie Troubles métaboliques Interactions médicamenteuses Coût élevé

❐ Inhibiteur de l'intégrase

L'intégrase appartient à la famille des poly-nucléotidyl-transférases. Plusieurs inhibiteurs d'intégrase sont actuellement en developpement. L'un d'entre eux est commercialisé : le raltégravir *(Isentress)* utilisé à la dose de 400 mg, 2 fois/j. Le raltégravir s'administre par voie orale, subit une glucuronidation et n'est pas métabolisé par la voie du cytochrome P450, son exposition n'est donc pas potentialisée par l'association avec le ritonavir. Cette molécule tout à fait récente dans l'arsenal thérapeutique se révèle tres efficace, rapidement, avec chez les patients ayant des virus multirésistants un taux d'indétectabilité d'environ 60 % et de près de 80 % chez les patients naïfs dès la quatrième semaine. La tolérance du raltégravir apparaît excellente, dépourvue d'effets secondaires lipidiques, métaboliques ou hépatiques. Le recul encore faible ne permet pas cependant de se prononcer sur sa tolérance au long cours.

❐ Inhibiteurs d'entrée

• Inhibiteurs de fusion

L'enfuvirtide ou T20 *(Fuzeon)* est un inhibiteur de la fusion entre le virus et la cellule CD4. C'est un produit administrable par voie injectable sous-cutanée,

à la posologie de 90 mg, 2 fois/j. Chez les patients en situation de multi-échec thérapeutique, il entraîne une réduction de la charge virale voisine de 0,8 – 1 $\log_{10}$. Ce médicament injectable, bien toléré sur le plan systémique, est habituellement auto-administré par les patients. Plusieurs études ont confirmé la puissance et la durabilité de l'efficacité immunovirologique de l'enfuvirtide. La réponse au traitement est plus importante lorsque l'enfuvirtide est associé à au moins deux antirétroviraux encore actifs. Compte tenu de son utilisation parentérale, il est essentiellement utilisé en combinaison chez les patients multirésistants. Il est en cours d'evaluation dans des stratégies d'intensification initiale pendant quelques mois soit chez des patients naïfs, soit chez des patients en multi-échec.

• **Inhibiteurs de CCR5**

Une molécule de cette classe, le maraviroc *(Celsentri)*, a obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe. Il s'agit d'une petite molécule antogoniste du corécepteur CCR5, agissant par un mécanisme allostérique non compétitif. Son utilisation est destinée aux patients porteurs d'un virus ayant un tropisme R5 et nécessite donc une identification du tropisme viral par un test spécifique phénotypique. Cette molécule est métabolisée par le cytochrome P450 3A4. Les études d'interaction chez l'homme ont retrouvé l'absence de modification des pharmacocinétiques des produits co-administrés; en revanche, les concentrations de maraviroc augmentent en présence d'inhibiteurs du CYP 3A4 et un ajustement de dose est recommandé. Une monothérapie de 10 jours de maraviroc permet une diminution de la charge virale de 1,84 $\log_{10}$ cp/mL à la dose de 300 mg, 2 fois/j. Les études de phase III ont montré, chez des patients prétraités en échec thérapeutique, infectés par une souche VIH1 de tropisme R5, une efficacité immunovirologique significativement plus importante dans les bras maraviroc par rapport au bras contôle, avec une tolérance comparable à celle du placebo. En revanche, le maraviroc utilisé chez les patients naïfs débutant un premier traitement, en association avec AZT + 3TC, s'est avéré moins efficace en terme de réponse virologique que l'association AZT + 3TC + éfavirenz.

Nouvelles molécules antirétrovirales en développement

Les objectifs principaux du développement de nouvelles molécules antirétrovirales sont les suivants :

• développer de nouvelles classes de médicaments qui auront un mécanisme d'action différent et ce, pour garder une activité antirétrovirale sur les souches déjà résistantes aux autres classes disponibles;

• au sein des classes actuellement disponibles :

  ➢ simplifier la prise des antirétroviraux au long cours en améliorant la galénique des produits déjà disponibles,

  ➢ y développer de nouvelles molécules n'ayant pas de résistance croisée avec les autres molécules de la même classe,

  ➢ développer de nouvelles molécules ayant moins de toxicité à long terme.

Inhibiteurs d'entrée

L'entrée du virus dans les cellules s'effectue en trois étapes successives que sont :

- l'attachement de la gp120 au lymphocyte CD4 +;
- l'interaction chémokine – corécepteur (CCR5 ou CXCR4);
- l'étape de fusion.

Ces étapes permettent ainsi de définir trois types de cibles pour la conception de drogues antirétrovirales. Elles sont illustrées à la figure 1.1, p. 5.

❒ Inhibiteurs de CCR5

Le vicriviroc est actuellement évalué dans des essais de phase III.

❒ Inhibiteur monoclonal IgG humanisé anti-CD4 (TNX 355)

Il s'agit d'un anticorps anti-CD4 empêchant la toute première étape d'entrée du virus dans la cellule. Ce produit a été administré par voie intraveineuse à 30 patients séropositifs pour le VIH1 et a permis une réduction médiane de la charge virale plasmatique de 1,5 log_{10}/mL par rapport à la valeur initiale avec une bonne tolérance. Un essai de phase II a montré une diminution de la charge virale de l'ordre de 0,8 à 1 log_{10} cp/mL par rapport à un traitement optimisé. Une étude a également montré l'absence de résistance croisée avec l'enfuvirtide.

Inhibiteurs de l'intégrase

Le GS-9137 (elvitégravir) est un inhibiteur de l'intégrase en cours de développement. Il s'administre potentialisé par du ritonavir. Les essais de phase II ont montré une supériorité en termes de réponse virologique en faveur de l'elvitégravir à la dose de 125 mg associé à 100 mg de ritonavir par rapport au bras IP comparateur. Les essais de phase III sont en cours.

Inhibiteurs de la maturation

Le PA-457 est un inhibiteur de maturation qui bloque la conversion du précurseur de la capside (p25) en protéine de capside mature (p24). Administré en monothérapie, la diminution médiane de la charge virale à j11 est de –1,05 log_{10} cp/mL à la dose de 200 mg/j. Il existe une synergie d'association entre le PA-457 et les INTI, les IP et les inhibiteurs de fusion.

STRATÉGIE D'UTILISATION DES ANTIRÉTROVIRAUX : QUI ET QUAND TRAITER ?

Le principe essentiel de la thérapeutique antirétrovirale est d'abaisser au maximum la charge virale, le plasma, et d'obtenir l'indétectabilité pour arrêter la progression de la maladie et ainsi, permettre de restaurer au mieux l'immunité. C'est également le contrôle optimal de la charge virale qui permet d'assurer l'absence de sélection de souches virales résistantes, facteur essentiel de durabilité de l'activité antirétrovirale. En effet, tout traitement antirétroviral

incomplètement pris expose au développement de résistance du fait d'une pression antirétrovirale insuffisante pour inhiber complètement la réplication virale.

La décision d'instaurer un traitement antirétroviral dépend de plusieurs paramètres clés : les symptomes cliniques;

- le nombre de lymphocytes CD4, véritable graduation du stade d'immunodépression;
- la charge virale plasmatique, reflet de l'intensité de la réplication du virus.

Quand initier un traitement antirétroviral?

En dehors du cas particulier du sida avec des manifestations opportunistes ne disposant pas de traitement spécifique ou de manifestations directement liées au VIH, telle l'encéphalite à VIH ou encore la primo-infection symptomatique, l'instauration d'un traitement antirétroviral est rarement une urgence.

En revanche, compte tenu de l'absolue nécessité d'un traitement au long cours, il existe des conséquences délétères en termes de développement de résistance en cas de mauvaise adhésion au traitement. Il est donc important que le médecin référent commence à préparer le patient aux modalités du traitement avant même que l'indication d'un traitement ne soit posée.

Critères d'instauration d'un traitement

Les recommandations françaises ont été mises à jour en 2008 (rapport Yeni, 2008).

Infection symptomatique par le VIH

Le patient présente, dans ce cas, des symptômes liés à l'infection VIH et à l'immunodépression.

Toute infection symptomatique par le VIH (altération de l'état général, asthénie intense, fièvre prolongée, myalgies, infection ou tumeur opportuniste) représente une indication à l'instauration d'un traitement antirétroviral dans les meilleurs délais. C'est en effet la remontée des lymphocytes T CD4 + qui permet le contrôle durable de la progression clinique de la maladie et peut prévenir la survenue de nouvelles manifestations opportunistes.

En cas d'infection opportuniste nécessitant un traitement spécifique, il est recommandé de traiter en urgence cette infection dans un premier temps. Le traitement antirétroviral doit être débuté dans les meilleurs délais (2 semaines) pour éviter la survenue d'autres complications et réduire la morbidité, sauf en cas de tuberculose, où il est différé d'environ 4 semaines. Ce délai permet non seulement de réduire le risque de syndrome de restauration immunitaire, mais également d'informer le patient et de l'aider dans sa prise de conscience de la nécessité d'une adhésion excellente au traitement antirétroviral.

Dans le cas d'infections opportunistes dépourvues de traitement spécifique (cryptosporidiose, LEMP, encéphalite à VIH, néphropathie associée au VIH), le traitement antirétroviral représente la seule chance de contrôler indirectement cette infection par le biais d'une restauration immunitaire et doit être débuté immédiatement.

Infection asymptomatique par le VIH

Pour les patients séropositifs pour le VIH mais asymptomatiques, le paramètre décisif est le nombre de lymphocytes T CD4 circulants.

❒ Infection asymptomatique si taux de lymphocytes T CD4 > 350/mm^3

Il n'est actuellement pas recommandé de débuter un traitement antirétroviral chez ces patients. Cependant, plusieurs études de cohortes récentes suggèrent que, même à un stade précoce de l'infection par le VIH, la morbidité et la mortalité de l'infection par le VIH sont probablement élevées. Ces résultats justifient d'envisager l'instauration d'un traitement chez des patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500/mm^3, en particulier si la charge virale plasmatique est > 100 000 copies ARN-VIH/mL ou le pourcentage de lymphocytes CD4 < 15 %, en tenant également compte d'autres éléments tels que l'âge, les co-infections par les virus de l'hépatite B ou C.

❒ Infection asymptomatique si taux de lymphocytes T CD4 < 350/mm^3

C'est actuellement le moment choisi pour débuter un traitement antirétroviral. La mise en route d'un traitement s'impose avant que le taux de lymphocytes CD4 n'atteigne le seuil critique de 200/mm^3, en dessous duquel apparaissent les maladies opportunistes.

INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

D'après les Recommandations du groupe d'experts 2008, sous la direction de P. Yéni :

- infection VIH symptomatique : traitement indiqué;
- infection asymptomatique et CD4 > 350/mm^3 : pas de traitement recommandé. Traitement à envisager si la charge virale est supérieure à 100 000 copies/mL, si les CD4 sont inférieurs à 15 %, en cas de comorbidités;
- infection asymptomatique, CD4 < 350/mm^3 : traitement recommandé.

Quel traitement antirétroviral initier?

À l'heure actuelle, un traitement standard est constitué de l'association d'au moins trois molécules. Deux types d'associations sont possibles, avec une efficacité immunologique et virologique comparable :

- soit 2 INTI + 1 IP potentialisé par le ritonavir (IP/r);
- soit 2 INTI + 1 INNTI.

Les combinaisons de 2 INTI les plus fréquemment utilisées sont :

- ténofovir + FTC, au sein de la forme combinée *(Truvada)*;
- abacavir + 3TC, au sein de la forme combinée *(Kivexa)*.

Les associations AZT + D4T et 3TC + FTC sont contre-indiquées en raison d'un antagonisme entre les composés.

L'association D4T + ddI doit être évitée en raison d'un risque plus élevé de complications sévères (cytopathies mitochondriales et acidose lactique.

Association de deux INRT et d'un IP/r

Cette association est souvent favorisée chez des patients très immunodéprimés (CD4 < 100/mm^3) et/ou ayant une charge virale élevée (> 100 000 cp/mL), même si aucun essai randomisé n'a suggéré de différence de puissance entre les deux stratégies d'association.

Association de deux INTI et d'un INNTI

Plusieurs études ont montré que l'association 2 INTI + 1 INNTI a une efficacité similaire à l'association de 2 INTI + 1 IP/r. Une étude multicentrique comparative a montré que la névirapine a une activité antirétrovirale non-inférieure à celle de l'éfavirenz et confirmant, par ailleurs, un profil de toxicité différent (cutané et hépatique pour la névirapine, plutôt neurosensoriel pour l'éfavirenz).

La névirapine est à administrer à demi-dose (200 mg × 1/j) pendant les deux premières semaines, puis à pleine dose (400 mg/j en deux prises) si la tolérance clinique et biologique le permet.

MÉCANISMES DE LA RÉSISTANCE DU VIH AUX ANTIRÉTROVIRAUX

Il existe une grande diversité génétique du virus VIH avec de l'ordre d'une erreur de recopiage de l'ARN viral en ADN pour 10 000 copies de virus produites. Certaines de ces mutations n'entraînent aucune conséquence pour le virus, on parle alors de polymorphisme génétique. Chez un individu infecté, la production virale moyenne quotidienne est estimée entre 1 à 10 milliards de virus. Parmi tous les virus produits chaque jour, il existe au moins un variant présentant une mutation, voire deux, au niveau des gènes de la transcriptase inverse ou de la protéase, conférant une résistance aux différents antirétroviraux connus.

L'administration d'une combinaison antirétrovirale doit entraîner une « suppression » de toutes les souches virales pour qu'aucune souche mutée ne soit sélectionnée. En revanche, la persistance d'une réplication virale sous traitement (même de l'ordre de quelques centaines de copies/mL), quelle qu'en soit la cause (effet antiviral insuffisant, mauvaise observance du traitement, absorption insuffisante, interactions médicamenteuses), va induire l'émergence de mutants résistants. Le traitement est alors de moins en moins efficace.

La facilité de sélection de résistance encore appelée « barrière génétique à la résistance » varie en fonction de la classe thérapeutique et de la molécule. Elle est élevée avec les iP, faible avec les INNTI et intermédiaire avec les INTI.

PRENDRE EN CHARGE LES PATIENTS EN SITUATION D'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE

Qu'est-ce que l'échec thérapeutique ?

Toute valeur de charge virale au-dessus de 50 copies/mL n'est pas optimale. Elle doit être vérifiée. Toute valeur au-dessus de 400 copies/mL doit être considérée comme un échec virologique certain.

L'échec virologique résulte d'une inhibition sub-optimale de la réplication virale qui peut être due soit :

- à une concentration plasmatique insuffisante de(s) molécule(s) antirétrovirale(s), résultant d'un défaut d'observance ou de posologies inadaptées ou encore d'interactions médicamenteuses défavorables ;
- au développement de la résistance vis-à-vis d'une ou de plusieurs molécules antirétrovirales.

En fait, les mécanismes qui conduisent à l'échec virologique sont évolutifs dans le temps. À la phase initiale de la thérapeutique, la persistance d'une charge virale détectable au-delà du troisième mois est habituellement liée à une mauvaise observance du traitement plutôt qu'à une résistance. En revanche, après cette phase, la résistance du virus aux antirétroviraux constitue la cause essentielle de l'échec virologique. En effet, la poursuite d'une réplication virale active sous traitement conduit à la sélection de virus mutés résistants aux antirétroviraux présents dans le traitement. La sélection de virus résistants dépend du niveau de la réplication virale : plus celle-ci est élevée, plus grande est l'accumulation de mutations. Ce délai de sélection de virus résistants varie aussi selon les familles de molécules : la sélection est très rapide avec les INNTI et le 3TC, plus lente avec les autres analogues nucléosidiques et avec les inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir.

Comprendre et analyser une situation d'échec

Plusieurs étapes analytiques sont nécessaires d'une part, pour affirmer l'échec de la thérapeutique en cours et d'autre part, pour décider de la thérapeutique à mettre en œuvre pour contrôler la réplication virale.

Il faut d'abord chercher à déterminer le type de l'échec virologique. Il peut s'agir :

- d'un rebond de la charge virale après une phase d'indétectabilité liée généralement dans ce cas à une non-observance du traitement ;
- de la réduction significative d'une charge virale mais insuffisante car n'atteignant pas l'indétectabilité ;
- de l'absence d'une réduction significative de la charge virale malgré une observance au traitement.

Évaluer le nombre de lymphocytes CD4 et l'intensité de la charge virale est déterminant dans le succès d'un traitement. En effet, plus la charge virale est

élevée, plus les traitements à lui opposer doivent être puissants et, parfois, plusieurs molécules nouvelles sont nécessaires.

Plus on avance dans l'histoire thérapeutique antirétrovirale d'un patient, plus il peut être difficile d'atteindre l'objectif de contrôle maximal de la charge virale. C'est donc précocement qu'il faut essayer de juguler une situation d'échec virologique.

Le médecin doit identifier les causes de l'échec thérapeutique :

• 1. évaluer l'adhésion et l'observance du patient au traitement. À la phase initiale du traitement, la mauvaise observance vis-à-vis du traitement constitue la principale cause d'échec thérapeutique. L'étape d'éducation thérapeutique par le médecin et l'équipe est un temps essentiel. La difficulté pour certains patients de se projeter dans un projet thérapeutique à court comme à long terme, la lassitude du long cours vis-à-vis d'un traitement, l'existence de manifestations d'intolérance, parfois même non rapportées au médecin, constituent des raisons de médiocre observance, parfois transitoire, au traitement antirétroviral. Le rôle du médecin en consultation est de savoir dépister ces difficultés avant que ne soit durablement installée une réplication virale détectable, conduisant à la résistance;

• 2. la mesure des concentrations plasmatiques des antirétroviraux, essentiellement des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs de protéase, permet d'apprécier s'il existe des taux insuffisants d'antirétroviraux. On prend toujours le soin d'interroger le patient sur tous les médicaments ou substances qu'il absorbe même en dehors des prescriptions médicales;

• 3. réaliser un test de résistance génotypique qui permet la détection des mutations virales du patient et qui selon les algorithmes d'interprétation, classe les antirétrovirus selon leur activité : pleinement active, activité intermédiaire, résistance;

• 4. la modification du traitement antirétroviral est une étape importante qui doit être discutée avec le patient, après analyse des raisons de l'échec. Le traitement doit comporter au moins deux molécules pleinement actives, voire trois en fonction du niveau de la réplication virale;

• 5. l'objectif de la thérapeutique, même après échec, est d'obtenir l'indétectabilité. Toute modification du traitement antirétroviral justifie le contrôle de la charge virale dans un délai de 4 semaines puis de 3 mois après le changement.

Il n'y a habituellement pas de recette simple pour recommander un traitement plutôt qu'un autre. Il faut s'entourer de compétences spécialisées, cliniciens référents, virologues, pharmacologues, pour adapter au mieux le nouveau traitement à la situation en tenant compte des mutations du virus, des éventuels antécédents d'effets secondaires, des difficultés précédentes, du niveau de la charge virale, de la situation immunitaire. L'introduction des molécules de classes nouvelles (raltégravir, maraviroc) ou de molécules actives sur les souches résistantes dans des classes anciennes (étravirine, darunavir) a permis d'augmenter très substantiellement le pourcentage de succès en situation de multi-échec avec résitance.

La surveillance clinique et biologique d'un patient sous traitement antirétroviral est traitée au chapitre 9.

Tableau 6.IV. *Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse*

DCI	Zidovudine (AZT, ZDV)	Didanosine (ddI)	Stavudine (d4T)	Ténofovir (TDF)	Lamivudine (3TC)	Emtricitabine (FTC)	Abacavir (ABC)
Nom commercial	*Rétrovir*	*Videx*	*Zérit*	*Viréad*	*Épivir*	*Emtriva*	*Ziagen*
Posologie moyenne (adulte)	250 ou 300 mg × 2	Poids < 60 kg : 250 mg × 1 Poids > 60 kg : 400 mg × 1 à jeun	Poids < 60 kg : 30 mg × 2 Poids > 60 kg : 40 mg × 2	1 comprimé de 300 mg/j	300 mg/j	200 mg/j	300 mg × 2
Biodisponibilité	60 %	40 %	86 %	40 %	86 %	85 %	83 %
Métabolisme	Glucorono-conjugaison puis élimination rénale	Excrétion rénale (50 %)	Excrétion rénale (50 %)	Excrétion rénale	Excrétion rénale	Excrétion rénale (80 %)	Excrétion rénale (82 %)
Principaux effets secondaires	Myélotoxicité : – anémie – neutropénie Nausées Myopathie	Diarrhée Pancréatite Neuropathie périphérique Cytolyse hépatique	Neuropathie périphérique Lipodystrophie Pancréatite	Tubulopathie rénale		Pigmentation des paumes de la main	Réaction d'hypersensibilité*

* (fièvre, rash, nausée, vomissement, asthénie). Pas de réintroduction si interruption.
Combivir = AZT 300 mg + 3TC 150 mg : 1 cp × 2/j.
Trizivir = AZT 300 mg + 3TC 150 mg + ABC 300 mg : 1 cp× 2/j.
Kivexa = ABC 600 mg + 3TC 300 mg : 1 cp/j.
Truvada = TDF 300 mg + FTC 200 mg : 1 cp/j.

Tableau 6.V. *Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse*

DCI	Névirapine	Éfavirenz	Étravirine (TMC 125)
Nom commercial	*Viramune*	*Sustiva*	
Posologie moyenne (adulte)	200 mg × 1 pendant 14 jours puis 200 mg × 2	600 mg × 1 au coucher	200 mg × 2/j
Biodisponibilité	> 90 %	80 %	Faible (valeur non publiée). Augmentée par la prise d'un repas ou collation
Demi-vie plasmatique	25 – 30 h	40 – 55 h	30 – 40 h
Métabolisme	– Métabolisé par cytochrome p450 – 80 % excrétion urinaire – 10 % dans les selles	– Métabolisé par cytochrome p450 – 14 – 34 % excrétion urinaire – 16 – 61 % dans les selles	– Métabolisation par le cytochrome p450 3A4 et 2C, puis glucuronoconjugaison – Excrétion dans les selles : environ 94 %, principalement sous forme inchangée – Excrétion urinaire : environ 1 %
Interactions médicamenteuses	– Inducteur du CYP3A – **Interactions potentielles :** rifampicine, rifabutine, contraceptifs oraux, inhibiteurs de protéase	– Inhibiteur/inducteur mixte du CYP3A – **Médicaments contre-indiqués :** astémizole, terfénadine, cisapride, midazolam, triazolam, ergotamine – **Médicaments dont la concentration est modifiée :** – clarythromycine (↘) – rifabutine (↘) – éthinylestradiol (↗) – lopinavir (↘)	Inhibiteur enzymatique du CYP2C9 et inducteur du CYP3A4. Les données d'interactions médicamenteuses sont encore limitées Association non recommandée avec : – éfavirenz, névirapine, anti-arythmiques (bépridil, flécaïnide, propafénone, lidocaïne IV, quinidine, mexilitine, disopyramide, amiodarone) – immunosuppresseurs (ciclosporine, rapamycine, tacrolimus, sirolimus) – antifongiques (kétoconazole, voriconazole) – benzodiazépines (alprazolam, diazépam, midazolam, triazolam) – anti-convulsivants (phénobarbiral, carbamazépine, phénytoine) – rifampicine, dexaméthasone systémique et préparations à base de millepertuis Association non recommandée avec l'inhibiteur de la protéase tipranavir
Principaux effets secondaires	– Éruptions cutanées (10 – 25 %) – Hépatites d'hypersensibilité	– Éruptions cutanées (10 – 20 %) – Troubles neurosensoriels et psychiatriques – Augmentation des transaminases	– Éruptions cutanées – Élévation des transaminases

Tableau 6.VI. *Inhibiteurs de protéase*

DCI	Indinavir (IDV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir HGC (SQV)	Nelfinavir (NFV)	Fosamprénavir	Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)	Atazanavir (ATV)	Tipranavir (TPV)	*Darunavir (DRV)*
Nom commercial	*Crixivan*	*Norvir*	*Invirase*	*Viracept*	*Telzir*	*Kalétra*	*Reyataz*	*Aptivus*	*Prezista*
Présentation	Gél. à 200 et 400 mg	Gél. à 100 mg	Gél. à 200 mg Cp à 500 mg	Cp à 250 mg	Cp à 700 mg	LPV 200 mg Cp + RTV 50 mg	Gel à 150 et 200 mg	Gel à 250 mg	Gel à 300 mg
Posologie moyenne (adulte)	400 à 800 mg × 2/j + RTV 100 mg × 2/j – Au cours des repas – Apport hydrique de 1,5 l	Uniquement à faible dose en potentialisation d'un autre IP 100 à 200 mg × 2/j	600 mg à 1 000 mg × 2/j + RTV 100 mg × 2	750 mg × 3 ou 1 250 mg × 2 Au cours d'un repas	700 mg × 2 + RTV 100 mg × 2	2 cp × 2/j soit : – lopinavir : 400 mg × 2 – ritonavir : 100 mg × 2	AZV 300 mg × 1 + RTV 100 mg × 1 Au cours d'un repas	500 mg × 2/j + RTV 200 mg × 2/j	600 mg × 2/j + RTV 100 mg × 2/j
Métabolisme	– Hépatique – Cytochrome P450 – Inhibition CYP3A4	– Hépatique – Cytochrome P450 – Inhibition CYP3A4, 2D6, 2C9/10	– Hépatique – Cytochrome P450 – Inhibition CYP3A4	– Hépatique – Cytochrome P450 – Inhibition CYP3A4	– Cytochrome P450 – Inhibition CYP3A4	– Cytochrome P450 – Inhibition CYP3A4	– Cytochrome P450 – Inhibition CYP3A4	– Cytochrome P450	– Hépatique – Cytochrome P450 3A4 – Inhibition CYP3A4
Principaux effets indésirables	– Lithiase urinaire – ↗ Bilirubine indirecte – Troubles digestifs – Anémie hémolytique – ↗ Acide urique, transaminases	– Troubles digestifs – Diarrhées – Vomissements – Paresthésies péri-orales – Dysgneusies	– Troubles digestifs – ↗ Transaminases	Diarrhées	– Intolérance digestive (nausées, vomissements, diarrhées) – Anomalies du bilan hépatique	– Diarrhées – Nausées – Éruption cutanée – ↗ Transaminases	– ↗ Bilirubine totale – Ictère cutanéo-muqueux – Troubles digestifs (rares)	– Troubles digestifs – Cytolyse hépatique – Anomalies du bilan lipidique	– Troubles digestifs

L'usage des inhibiteurs de la protéase est associé à des degrés divers à des troubles de la glycorégulation et une hyperlipidémie.

Tableau 6.VII. *Médicaments contre-*

Classe thérapeutique	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Lopinavir ritonavir	Atazanavir
Analgésique	/	– Propoxyphène – Proxicam – Mépéridine	/	/	/
Tranquillisant	– Midazolam – Triazolam	– Alprazolam – Clorazépate – Diazépam – Estazolam – Flurazépam – Midazolam – Triazolam – Zolpidem	/	/	/
Antidépresseur	/	– Bupropion	/	/	/
Neuroleptique	/	– Clozapine – Pimozide	/	/	/
Anti-histaminique	– Astémizole – Terfénadine	– Astémizole – Terfénadine	– Astémizole – Terfénadine	– Astémizole – Terfénadine	/
Anti-mycobactérien	– Rifampicine	– Rifampicine	– Rifampicine	– Rifampicine	– Rifampicine
Cardiotropique	/	– Amiodarone – Ecaöinide – Flécaïnide – Propafénone – Quinidine	/	– Quinidine	– Quinidine
Inhibiteur calcique	– Bépridil	/	/	– Bépridil	– Bépridil
Digestif	– Cisapride	– Cisapride	– Cisapride	– Cisapride	/
Dérivés de l'ergot de seigle	/	– DHE – Ergotamine	/	– Ergotamine	/
Statines	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication

Liste non exhaustive. Il convient de vérifier à chaque prescription la possibilité d'interaction par l'intermédiaire du métabolisme des cytochromes p450.

indiqués avec les antirétroviraux

Amprénavir	Darunavir	Tipranavir	Névirapine	Efavirenz	Etravirine	Alternatives
/	/	/	/	/	/	– Aspirine – Acétamino-phène
– Midazolam – Triazolam	– Midazolam – Triazolam	– Midazolam – Triazolam	/	/	/	– Termazépam – Lorazépam – Fexoténadine – Cetrizine
/	/	/	/	/	/	– Fluoxétine – Désipramine
/	– Pimozide	– Pimozide	/	/	/	/
– Astémizole – Terfénadine	– Astémizole – Terfénadine	/	/	– Astémizole – Terfénadine	/	– Loratadine
– Rifampicine	– Rifampicine	– Rifampicine	/	/	/	– Rifabutine
/	/	– Amiodarone – Ecaöinide – Flécaïnide – Propafénone – Quinidine	/	/	/	/
– Bépridil	– Bépridil	– Bépridil	/	/	/	/
– Cisapride	– Cisapride	– Cisapride	/	– Cisapride	/	/
– DHE – Ergotamine	– DHE – Ergotamine	– DHE – Ergotamine	/	– DHE – Ergotamine	/	/
Contre-indication	– Lovastatine – Simvastatine	– Lovastatine – Simvastatine	/	/	/	– Pravastatine – Fibrates

Tableau 6.VIII. *Interactions avec les antirétroviraux*

	Indinavir (IDV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Amprénavir (APV)	Darunavir (DRV)
Kétoconazole	– IDV ↗ 68 %	– Kéto ↗ × 3 *200 mg kéto maxi*	– SQV ↗ ∞ 3	– APV ↗ 31 % – Kéto ↗ 44 %	– Kéto ↗
Rifabutine	– IDV ↘ 32 % – Rifabutine ↗ ∞ 2 *↘ Rifabutine 150 mg/j*	– Rifabutine ↗ ∞ 4 *↘ Rifabutine 150 mg/j*	– SQV ↘ 40 % *À ne pas associer*	– APV ↘ 15 % – Rifabutine ↗ ∞ 2 *↘ Rifabutine 150 mg/j*	– DRV ↘ – Rifabutine ↗
Rifampicine	– IDV ↘ 89 % *Contre-indiqué*	– RTV ↘ 35 % *Contre-indiqué*	– SQV ↘ 84 % *Contre-indiqué*	– APV ↘ 82 % *Rifampicine = à éviter*	– ↘ DRV *Contre-indiqué*
Clarithromycine	– Clarit. ↗ 53 %	– Clarit. ↗ 77 %	– Clarit. ↗ 45 % – SQV ↗ 177 %	– APV ↗ 18 %	– Clarit. ↗ 57 % – DRV inchangé
Contraceptifs oraux	– Norethindrone ↗ 26 % – Éthynil-estradiol ↗ 24 % *Pas de modification*	– Éthynil-estradiol ↘ 40 % *Alternative à utiliser*	– Pas de données	*Alternative à utiliser (théorique)*	– Norethindrone ↘ 14 % – Ethinyl-estradiol ↘ 44 %
Méthadone	*Pas de modification*	– Méthadone ↘ 37 % *À adapter*	– Probable stabilité *Posologie inchangée*	– Méthadone ↘ 37 % *À adapter*	– (R) Méthadone ↘ 16 % *Pas d'ajustement de doses*
Phénobarbital Phénytoïne Carbamazépine	Inconnue, mais susceptible de diminuer significativement le taux de l'antiprotéase Doser l'antiprotéase et l'anticonvulsivant				

La conduite à tenir est indiquée en italique et tramé.

nécessitant un ajustement des doses

Tipranavir (TPV)	Lopinavir/r (LPV/RTV)	Atazanavir (ATZ)	Névirapine (NVP)	Efavirenz (EFV)	Etravirine (ETR)
– Kéto ↗ *200 mg Kéto maxi*	– Kéto ↗ *200 mg Kéto maxi*	– Kéto ↗ *200 mg Kéto maxi*	– Kéto ↘ 63 % – NVP ↗ 15-30 % *Non recommandé*	– Pas de données	– Kéto ↘ – ETR ↗
– TPV inchangé – Rifabutine ↗	– Rifabutine ↗ *↘ Rifabutine 150 mg/j*	– Rifabutine ↗ *↘ Rifabutine 150 mg/j*	– NVP ↘ 16 %	– Rifabutine ↘ 35 % *↗ Rifabutine 450 mg/j*	– Rifabutine ↘ – ETR ↘ *↗ Rifabutine 300 mg/j*
– ↘ TPV *Contre-indiqué*	– ↘ LPV *Contre-indiqué*	↘ ATZ *Contre-indiqué*	– NVP ↘ 37 % *Non recommandé*	– EFV ↘ 25 % *↗ EFV à 800 mg*	– ↘ ETR
– Clarit. ↗ – TPV ↗	– Pas de données	– Pas de données	– NVP ↗ 26 % – Clarit. ↘ 30 %	– Clarit. ↘ 39 % *Alternative à utiliser*	– ETR ↗ – Clarit. ↘
– Ethinyl-estradiol ↘ 50 %	– Éthynil-estradiol ↘ *Utiliser Noréthindrone*	– Pas de données *Utiliser alternative*	– Pas de données	– Éthynil-estradiol ↗ *Utiliser alternative*	*Pas d'ajustement de doses*
– Méthadone ↘ *À adapter*	– Méthadone ↘ 53 % *À adapter*	– Pas de données	– Méthadone ↘ 60 % *À adapter*	– Méthadone ↘ 60 % *À adapter*	– Méthadone inchangée
			Inconnue Interaction potentielle Doser l'anticonvulsivant		Interaction potentielle Doser l'anticonvulsivant

7 SUIVRE UN PATIENT SÉROPOSITIF POUR LE VIH

C. KATLAMA, N. KTORZA

ORGANISER LE SUIVI MÉDICAL D'UN PATIENT SÉROPOSITIF

Première consultation

L'annonce de la séropositivité est vécue différemment selon les circonstances dans lesquelles le test est réalisé, qu'il s'agisse d'une démarche volontaire avec une préparation psychologique du patient ou d'un test plus volontiers subi. La séropositivité, souvent « déniée », peut être vécue comme un événement « quasi inéluctable »; dans certains cas, le patient peut même être « soulagé » qu'enfin la sérologie tant redoutée soit réalisée.

Dans d'autres situations telles qu'une grossesse, une intervention chirurgicale ou une incarcération, la découverte de la séropositivité peut constituer un véritable choc; il s'agit le plus souvent de patients hétérosexuels ne se reconnaissant pas comme exposés eux-mêmes à des pratiques à risque mais ayant eu un ou plusieurs partenaires sexuels au passé parfois méconnu.

L'image publique de l'infection VIH a été néanmoins transformée par les multithérapies. D'une façon générale, si l'accès aux traitements antirétroviraux est possible, le contexte dramatique antérieur à l'ère des trithérapies s'est atténué.

Objectifs de la première consultation (premier temps)

La consultation initiale a plusieurs objectifs. Il s'agit avant tout d'accueillir le patient, en l'écoutant s'exprimer sur les circonstances de la découverte de la séropositivité, en évaluant ses inquiétudes et ce qu'il sait de cette infection, et en instaurant une relation de confiance lorsqu'il s'agit d'un patient nouvellement dépisté.

Données de l'examen clinique (deuxième temps)

L'examen clinique est global :

- palpation abdominale à la recherche d'une hépato- ou splénomégalie;
- auscultation cardiopulmonaire;
- prise de la tension artérielle;
- poids et taille, mesure de l'IMC.

DONNÉES DE L'INTERROGATOIRE

L'interrogatoire porte sur :
• le mode de vie, les partenaires sexuels, l'existence d'un compagnon ou d'une compagne et son statut virologique, l'éventuel désir d'enfant;
• l'activité professionnelle et la couverture sociale;
• les principaux antécédents médicaux :
– les allergies et les intolérances médicamenteuses,
– les antécédents de maladies sexuellement transmissibles,
– les antécédents d'hépatite A, B ou C,
– le mode de contraception chez la femme,
– le terrain métabolique et cardiovasculaire : antécédents coronariens, d'hypertension artérielle, personnels et familiaux (maladies métaboliques, diabète, dyslipidémie),
– la consommation habituelle ou occasionnelle de tabac, d'alcool, de benzodiazépines, de psychotropes, de dérivés morphiniques, de produits de substitution de type buprémorphine ou méthadone, de médicaments autres susceptibles d'engendrer des interactions médicamenteuses,
– les symptômes liés à l'infection VIH. Les signes de primo-infection VIH sont recherchés (un épisode « pseudogrippal », des pics fébriles, des adénopathies périphériques, une diarrhée, une angine, une éruption, une toux, un prurit…) de même que des antécédents récents d'herpès ou de zona et des symptômes généraux tels que la fièvre, la fatigue ou la diarrhée. Le poids actuel est comparé au poids habituel.

Les organes cibles de l'infection VIH sont plus spécialement examinés. Dans la bouche, une candidose buccale, une leucoplasie chevelue et des taches palatines évoquant une maladie de Kaposi sont recherchées. On s'attarde également sur la peau et les phanères. En effet, des lésions manifestes de maladie de Kaposi peuvent être ignorées volontairement ou inconsciemment par le patient. Enfin, des adénopathies et l'éventuelle existence d'une MST sont recherchées.

Information donnée au patient (troisième temps)

Le troisième temps consiste à expliquer et à informer sur la maladie VIH. Il faut expliquer avec des mots simples le fonctionnement du virus, ses effets sur l'organisme, ce que l'on va surveiller (les lymphocytes CD4 et la charge virale), les objectifs de la prise en charge thérapeutique et les grandes lignes de la thérapeutique antirétrovirale. Les modes de transmission du VIH et, par conséquent, les modes de prévention de cette transmission sont abordés; il est aussi nécessaire de parler de tout ce qui au quotidien n'est pas un risque. Le patient doit être informé sur le moment auquel on débute un traitement et, éventuellement, sur l'équipe spécialisée à qui il va être confié si l'on n'est pas soi-même spécialiste.

Cette consultation initiale, forcément associée à un stress important, voire à un choc psychologique, peut ne pas être le moment d'écoute optimale de la part

du patient; il faut donc savoir réitérer les explications lors de la consultation suivante et même suggérer la préparation d'une liste de questions à poser.

Bilan biologique et examens complémentaires (quatrième temps)

À l'issue de cette consultation, un bilan biologique doit être effectué afin d'évaluer le retentissement de l'infection au VIH (tableau 7.I).

Tableau 7.I. *Examens biologiques réalisés dans le cadre du suivi d'un patient infecté par le VIH*

Bilan initial	
Examens recommandés	Sérologie VIH. La séropositivité doit toujours être confirmée sur deux prélèvements et par un Western Blot sur l'un des prélèvements
	Typage lymphocytaire CD3/CD4 et éventuellement CD8
	Charge virale VIH plasmatique
	Génotypage VIH
	NFS avec plaquettes
	Transaminases
	Sérologie des hépatites B et C
	Sérologie de la syphilis
	Sérologie de la toxoplasmose. Une sérologie négative justifie un contrôle régulier et des mesures de prévention hygiénodiététiques
	Sérologie du cytomégalovirus. Une sérologie négative justifie des précautions transfusionnelles
	Glycémie
	Bilan lipidique (CT, HDL et LDL cholestérol, TG)
	VDRL, TPHA
Bilan de surveillance	
Ce bilan est réalisé tous les 6 mois si les CD4 sont > 500/mm^3, et tous les 3 à 4 mois si les CD4 sont compris entre 200 (350) et 500/mm^3 que le patient soit traité ou pas	
Examens recommandés	NFS plaquettes
	Typage lymphocytaire CD3/CD4 et éventuellement CD8
	Charge virale plasmatique
	Transaminase, amylase/lipase, créatinémie selon le traitement prescrit
	Bilan lipidique tous les 6 mois

Ce bilan permet d'évaluer les marqueurs pronostiques de l'infection VIH :

• la numération lymphocytaire CD4 apprécie le degré d'immunodépression;

• la valeur de la charge virale plasmatique quantifie la réplication virale. Plus la charge virale est élevée, plus rapide est la disparition des lymphocytes CD4. Une charge virale peut être considérée comme élevée au-delà de 100 000 copies/mL, moyenne entre 30 000 et 100 000 copies/mL et faible si elle est inférieure à 30 000 copies/mL.

Le statut du patient vis-à-vis d'infections opportunistes potentielles ou de co-infections est évalué à l'aide des sérologies suivantes : CMV, toxoplasmose, hépatite C, hépatite B, hépatite A, syphilis. En cas de transaminases élevées avec une sérologie VHC négative, une PCR est réalisée.

Pour les femmes, il faut s'assurer d'un examen gynécologique récent avec réalisation d'un frottis cervical.

Lorsqu'il existe d'emblée une immunodépression majeure (lymphocytes CD4 < $100/mm^3$), le bilan est complété dans un deuxième temps en unité spécialisée par :

• la recherche de marqueurs virologiques du cytomégalovirus en effectuant une virémie et/ou une antigénémie pp65 compte tenu de leur valeur prédictive sur la survenue d'une localisation viscérale de la maladie CMV;

• un fond d'œil à la recherche d'une rétinite;

• une radiographie pulmonaire;

• la recherche de mycobactéries par hémoculture spécifique est proposée si le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à $50/mm^3$.

Mise en place du suivi ultérieur (cinquième temps)

Après une première consultation, il est nécessaire d'en proposer une autre assez rapidement, soit 2 à 3 semaines plus tard. En effet, de nombreuses questions n'ont pas été formulées par le patient durant ce premier rendez-vous et les résultats du bilan doivent être commentés de même que l'indication ou non d'un traitement ou les types de traitement possible.

Il est important de :

• expliquer simplement les choses en adaptant son vocabulaire;

• apprécier la motivation du patient à être traité, son degré de compréhension, son propre projet thérapeutique, ses appréhensions;

• proposer, si le bilan l'indique, un traitement adapté au mode de vie du patient, à son rythme professionnel, à ses préférences éventuelles;

• parler des contraintes du traitement, des modalités de surveillance;

• expliquer les conséquences d'une mauvaise observance : mieux vaut un traitement différé qu'un traitement mal pris qui sera donc source de virus résistants.

Le médecin spécialiste a la courtoisie d'informer et de renseigner le médecin (généraliste ou non) qui a éventuellement adressé le patient.

Initier un traitement antirétroviral (*cf.* chapitre 6)

Un traitement choisi conjointement par le patient et le médecin vaut mieux qu'un traitement perçu comme « imposé », lequel conduit plus volontiers à une observance insatisfaisante et au risque d'inefficacité au moins partielle et donc de résistance. L'institution d'un traitement antirétroviral n'est jamais une urgence. À l'heure actuelle, plusieurs stratégies thérapeutiques sont possibles. Il faut adapter le type de traitement individuellement à chaque patient en fonction du terrain, du mode de vie et de l'âge.

Surveiller la tolérance et l'efficacité du traitement antirétroviral initial

Après l'institution d'un traitement antirétroviral ou la modification de celui-ci, il faut revoir le patient dans un délai de 2 à 4 semaines pour :

- s'assurer de la bonne compréhension du traitement, du régime thérapeutique. C'est à ce moment que l'on peut réajuster le message sur le moment des prises médicamenteuses ;
- apprécier l'observance du traitement en demandant au patient combien de fois le traitement a été oublié au cours de la dernière semaine. La mise en place dans les services cliniques d'approches spécifiquement orientées sur l'observance (consultations pluridisciplinaires ou simplement non médicalisées) permet aux patients en difficulté dans leur prise de traitement de faire le point quant aux solutions possibles ;
- évaluer la tolérance du traitement en recherchant des effets secondaires même minimes (nausées, diarrhée, crampes, rash, prurit…) qui peuvent engendrer une mauvaise observance et cependant en évitant de trop les suggérer. Il faut aussi parfois savoir rassurer un patient inquiet en expliquant que bon nombre de désagréments initiaux disparaissent habituellement avec le temps. Sauf effet secondaire sévère, il faut éviter l'écueil d'un changement trop rapide d'antirétroviral. Revoir le patient rapidement permet souvent de dédramatiser la situation et lui demander de recontacter l'équipe médicale permet de le rassurer si ces effets persistent ou s'aggravent ;
- évaluer l'efficacité du traitement. C'est un temps capital à plusieurs titres. L'évaluation antirétrovirale de l'association thérapeutique choisie doit être bien expliquée au patient, soucieux de voir l'impact de son traitement. La charge virale doit être devenue indétectable dans un délai de 3 mois.

Après un mois de traitement, il est recommandé de mesurer l'impact du traitement sur la charge virale. S'il s'agit d'un premier traitement antirétroviral, celle-ci a déjà opéré une réduction importante (diminution d'au moins 2 log à M1 et charge virale inférieure à 400 cp/mL à M3). La charge virale est à nouveau mesurée après 6 mois de traitement ; elle doit être indétectable à ce moment (< 50 cp/mL). La persistance d'une réplication virale doit faire rechercher :

- une mauvaise observance au traitement ;
- une interaction médicamenteuse éventuelle, en particulier dans un régime comportant un IP qui réduirait les concentrations efficaces ;
- une résistance du virus par test génotypique :

• soit une résistance primaire acquise au moment de la contamination, rare mais possible,

• soit déjà une résistance secondaire en particulier avec des médicaments appartenant à la classe des INNTI.

Le bénéfice sur la charge virale et les CD4 doit être expliqué au patient, chiffres en main, une fois que la suppression maximale de la charge virale (dite indétectable) a été établie, que la tolérance du traitement est satisfaisante et que le traitement a été bien compris. Un régime « de croisière » s'établit alors, la consultation et le bilan ont lieu tous les 3 à 4 mois.

La surveillance clinique du traitement doit comporter la mesure du poids, la recherche de signes de lipodystrophie et la recherche de facteurs de risque cardiovasculaire. Il faut encourager très vivement la cessation du tabac, l'exercice physique, le respect des règles hygiénodiététiques en adressant si besoin les patients en consultation spécialisée.

Organiser et expliquer les conditions et les modalités de la surveillance

Il est important d'expliquer au patient le mode de fonctionnement du service et de l'équipe (consultations, prélèvements sur place : l'heure, le lieu, qui joindre en cas d'urgence, le fonctionnement de l'hôpital de jour, éventuellement les modalités d'accueil des urgences VIH, les horaires de la pharmacie). Il existe dans la très grande majorité des cas un attachement, une relation de confiance entre le patient séropositif, son équipe soignante et son médecin. Les modalités du suivi sont ensuite précisées. Une fois le traitement mis en route et son efficacité vérifiée, le patient doit être revu tous les 3 à 4 mois (si les CD4 sont inférieurs à $500/mm^3$) et tous les 4 à 6 mois si les CD4 sont supérieurs à $500/mm^3$ (environ) avec un bilan biologique de surveillance portant au minimum sur les lymphocytes CD4, la charge virale plasmatique et des examens hématologiques ou biochimiques qui dépendent des molécules utilisées (tableau 7.I).

FAVORISER L'ADHÉSION AU TRAITEMENT

La condition *sine qua non* de l'efficacité d'un traitement antirétroviral est la prise régulière de ce traitement. En effet, les conséquences d'une observance médiocre au traitement sont lourdes : l'indétectabilité de la charge virale n'est pas obtenue, ce qui signifie que la réplication virale persiste en présence de médicaments antirétroviraux conduisant ainsi à l'apparition de mutations de résistance du virus vis-à-vis de ces molécules.

Plusieurs facteurs favorisent l'adhésion d'un patient à son traitement :

• la simplicité du traitement en termes de nombre de gélules par prise, du nombre de prises dans la journée, d'éventuelles restrictions diététiques ou alimentaires;

• la tolérance du traitement : en dehors des effets secondaires majeurs, il faut savoir dépister une intolérance plus mineure, parfois même non soulignée par le patient, telle que des troubles digestifs en particulier, qui peuvent faire le lit

de la non-observance avec « oubli » du traitement en période de vacances, de week-end… ;

• conviction du patient quant à l'efficacité de son traitement et la connaissance de sa maladie. Le rôle du médecin est ici encore bien sûr primordial.

Au cours des cinq dernières années, les traitements ont encore évolué vers une plus grande simplicité avec le développement de formulations médicamenteuses plus compactes et de formes combinées de molécules. Il est nécessaire de se tenir au courant des bénéfices scientifiques et réels, progressant fort heureusement rapidement jusqu'à maintenant dans cette pathologie qui touche une population de patients souvent plutôt bien informée.

INFORMER SUR LA VIE SEXUELLE

La question de la sexualité est rarement abordée lors de la première consultation tant il existe, après l'annonce de la séropositivité, une période de désinvestissement libidinal avec parfois un phénomène de sidération et d'abstinence. Néanmoins, dès les premières consultations, les modalités de mise en application des règles du « sexe sans risque » sont nécessaires, même dans un couple où les deux partenaires sont séropositifs.

Il est souvent utile d'expliquer une telle démarche, d'exposer les éléments constitutifs chez un couple séropositif de la protection au sein du couple : risque de transmission de souches résistantes, transmission de souches plus virulentes… De même, il est fréquemment nécessaire de s'assurer dans les couples sérodifférents ou dans les couples séropositifs que les patients savent utiliser correctement les préservatifs et éviter les risques de rupture.

Chez les couples dont l'un des deux est séropositif, le praticien doit savoir répondre aux questions concernant les rapports sexuels. Il doit être capable d'aborder, notamment, la question des rapports oro-génitaux en précisant que certaines pratiques augmentent considérablement l'exposition au VIH : les rapports traumatiques, les rapports durant les règles, la pratique de la sodomie et toute la sexualité insertive sans préservatif.

La réapparition de la syphilis, en particulier en région parisienne dans la population homosexuelle masculine, mérite d'insister sur les modes de contamination, en particulier les rapports bucco-génitaux, et sur les mesures de prévention. Il est parfois nécessaire d'aborder les questions autour de la vie sexuelle en recevant le patient et son partenaire régulier ou irrégulier, séparément ou ensemble. À ce titre, les groupes de support et les groupes de parole qui ont été mis en place au sein des associations de patients sont d'une grande utilité, car ils permettent la validation et l'échange des expériences.

Il est essentiel de prendre en compte les éventuelles modifications de la sexualité induites par les traitements antirétroviraux.

PRISE EN CHARGE EN MÉDECINE DE VILLE

Le visage de la maladie VIH a considérablement évolué ces dernières années grâce aux progrès des traitements qui ont permis à un grand nombre de

patients de voir leur espérance et leur qualité de vie augmenter. De maladie aiguë au sombre pronostic, l'infection VIH pose maintenant au clinicien des soucis qui relève beaucoup de la cardiologie, de la rhumatologie, de l'endocrinologie, de la gynécologie, voire bientôt de la gérontologie.

La prise en charge, quant à elle, a peu évolué et reste essentiellement hospitalière. Au début de l'épidémie, la création de réseaux ville – hôpital avait permis de jeter les bases d'une prise en charge multidisciplinaire innovante au temps ou le sida mobilisait un certain nombre de médecins généralistes particulièrement impliqués et motivés.

Aujourd'hui, pour beaucoup de patients qui répondent bien à un traitement, ont une charge virale indétectable, n'ont pas de problème de tolérance médicamenteuse, la contrainte d'un suivi hospitalier exclusif ne se justifie plus. En revanche, la nécessité d'un suivi vigilant avec surveillance des facteurs de risques (tabac, HTA, diabète, dyslipidémie, surpoids, IST, co-infections) reste primordial pour la prévention des maladies cardiovasculaires et des cancers.

La réforme de l'assurance maladie et du parcours de soins coordonnés impose désormais à toutes les personnes âgées de plus de 16 ans et sous peine de moindre remboursement, de choisir un médecin traitant qui assure le suivi du patient, gère son dossier médical et l'adresse si nécessaire à un spécialiste.

Certains patients choisissent leur médecin hospitalier comme médecin traitant, d'autres préfèrent choisir leur médecin généraliste, plus ou moins impliqué dans le suivi de la pathologie VIH.

Au-delà de cette nécessité, un suivi en partenariat ville – hôpital semble la solution optimale pour bon nombre de patients. Il a l'avantage de décharger les consultations, voire les urgences hospitalières, de recours dont le motif n'a pas directement trait à la pathologie VIH et d'offrir au patient le bénéfice d'un accès aux soins facile, proche et régulier. L'approche globale de la médecine générale, l'attente dans une salle où toutes les pathologies et les âges se mêlent permettent aussi d'éviter le rappel parfois douloureux du statut de « séropositif » et de dédramatiser la maladie.

Bien entendu, cette prise en charge mixte nécessite d'une part, une formation adéquate pour les médecins généralistes et d'autre part, une collaboration étroite et régulière entre médecin hospitalier et généraliste avec un échange d'information que l'informatisation des consultations doit favoriser aujourd'hui.

L'existence de réseaux plurithématiques (VIH, VHC, VHB) peut faciliter la participation de médecins généralistes ayant une clientèle plus particulièrement exposée et désireux de prendre une part active dans le suivi de leurs patients.

CONCLUSION

La prise en charge des patients infectés par le VIH dépasse largement le strict cadre médical et nécessite une approche parfois pluridisciplinaire. La consultation doit laisser une large place à la dimension extraclinique de l'infection VIH et privilégier l'écoute, ainsi que l'optimisation des stratégies thérapeutiques dans lesquelles s'inscrit pleinement la mission du soignant.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DES ANTIRÉTROVIRAUX

G. PEYTAVIN

INTRODUCTION

Le rapide développement des différentes classes d'antiviraux (analogues nucléos(t)idiques) de la transcriptase inverse [INTI], inhibiteurs de la protéase [IP], inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [INNTI], inhibiteur d'entrée, inhibiteurs d'intégrase [INSTI] et inhibiteurs de CCR5) et leurs associations dans les récentes multithérapies anti-VIH ont engendré de nombreuses interactions médicamenteuses significatives sur le plan clinique. À la différence de celles rencontrées avec les INTI, celles-ci sont plus complexes sur un plan mécanistique, souvent réciproques et encore peu explorées. Les modalités d'études et de signalements de ces interactions accentuent les difficultés d'extrapolation à la pratique quotidienne : publications ponctuelles, cas de pharmacovigilance, petits effectifs, volontaires sains, méthodologies pas toujours adaptées, dose(s) unique(s), métabolite actif, données *in vitro*, etc. Par exemple, prévoir leurs conséquences *in vivo* à partir des acquis *in vitro* semble d'autant plus hasardeux que plusieurs transporteurs ou iso-enzymes peuvent être impliqués dans le métabolisme de ces composés, lesquels sont parfois inducteurs et/ou inhibiteurs d'un ou plusieurs de ces transporteurs ou iso-enzymes.

Les prescriptions concomitantes des nouveaux traitements anti-VIH avec les antituberculeux, les antifongiques, les anticonvulsivants, les antidépresseurs, les gastro-protecteurs, les anticancéreux, etc. obligent à suivre certaines précautions d'utilisation, dues essentiellement à la méconnaissance de ces nouvelles combinaisons.

Les conséquences du non-respect des principales contre-indications (ou mises en garde) se manifestent soit par le risque d'apparition irréversible de résistance virale, soit par la survenue d'effets indésirables graves. Les différentes recommandations résident dans la recherche de possibles alternatives thérapeutiques destinées à les anticiper ou dans des ajustements de doses quotidiennes respectives destinées à les minimiser. L'instauration d'un tel traitement nécessite la prise en compte de nombreux paramètres (physiopathologiques, génétiques, immunologiques, virologiques, pharmacologiques, etc.) faisant souvent appel à des compétences pluridisciplinaires.

INTERACTIONS D'ORDRE PHARMACOCINÉTIQUE

La connaissance des pharmacocinétiques respectives des antirétroviraux permet de mieux appréhender le chapitre des interactions médicamenteuses (tableau 8.I).

Tableau 8.I. *Rappels pharmacocinétiques simplifiés des différentes classes d'antirétroviraux*

	Absorption intestinale	*Métabolisme*	*Élimination*	*Potentiel d'interactions médicamenteuses*
INTIs	++	Intracellulaire (pro-drogues)	Urines	+ (intra- et extracellulaire)
IPs	++	+++ Foie	Bile	+++
INNTIs	++	+++ Foie	Bile	+++
ENF*	(SC)	+ Foie	Urines	±
Inhibiteurs intégrase	++	++ (CYP450)** + (UGT1A1)*** Foie	Bile Urines	+++ +
Inhibiteurs de CCR5	+	+++ Foie	Bile	+++

*ENF : enfuvirtide; **cas d'elvitégravir; ***cas de raltégravir.

INTIs

Excepté le cas de la didanosine, dont l'absorption intestinale à distance des repas est conseillée pour éviter son adsorption aux aliments et/ou sa dégradation en milieu acide, la classe des INTIs présente peu de potentiel d'interactions médicamenteuses. Et si les recommandations de base de non association de deux INTIs utilisant des voies métaboliques intracellulaires identiques (comme les analogues de la thymidine, zidovudine et stavudine ou les analogues de la cytidine, lamivudine et emtricitabine) sont respectées, les risques de diminution d'efficacité antivirale par antagonisme compétitif des combinaisons de deux INTIs sont minorés. Sur la base d'un mécanisme identique sur la voie intracellulaire de la guanosine, une interaction entre abacavir et ribavirine est suspectée mais doit aujourd'hui être confirmée. Un autre antiviral (anti-HCV), la ribavirine, ne doit pas être associé à zidovudine, stavudine ou didanosine. Enfin, l'association entre ténofovir et didanosine est déconseillée au risque de majoration de la toxicité mitochondriale via une élévation spectaculaire des concentrations plasmatiques de didanosine. L'hypothèse

mécanistique serait la conséquence d'une inhibition par ténofovir d'une purine nucléoside phosphorylase, enzyme responsable du catabolisme de didanosine. De manière générale, peu d'influence des comédications sur les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques du ténofovir ont été démontrées, à l'exception de certaines associations d'IP/r, qui majorent les concentrations plasmatiques de ténofovir sans conséquences évidentes sur le plan de la tolérance clinique.

Rappels sur l'induction et l'inhibition enzymatiques

Les principaux iso-enzymes identifiés comme responsables du métabolisme hépatique de la plupart des médicaments sont les cytochromes P450 : CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4. Ce dernier représente environ 30 % de l'ensemble des cytochromes identifiés chez l'homme au niveau hépatique et entre en jeu dans plus de 50 % du métabolisme des médicaments.

L'induction enzymatique est généralement le résultat d'une augmentation de la synthèse des protéines enzymatiques responsables du métabolisme. Celle-ci se traduit par une vitesse de transformation accrue et une concentration plasmatique du composé parent plus faible, accompagnée d'une possible perte d'efficacité. La stabilisation de l'induction dépend, d'une part, du délai nécessaire au composé inducteur pour atteindre son état d'équilibre et, d'autre part, de la vitesse de synthèse des nouveaux enzymes. Malgré une quantité d'enzymes produite proportionnelle à la dose d'inducteur administré (cas du phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine), le phénomène d'induction n'est pas strictement additif chez les patients traités par plusieurs inducteurs enzymatiques. De manière identique, la disparition de l'effet dépend à la fois de la vitesse de dégradation des enzymes et de l'élimination du composé inducteur.

L'inhibition enzymatique est le résultat d'une compétition au niveau du site enzymatique, laquelle a pour conséquence une diminution de la vitesse de métabolisation du composé concerné par l'interaction. La concentration plasmatique de ce dernier augmente, majorant son activité pharmacologique. L'effet est souvent immédiat mais extrêmement variable dans son intensité. La stabilisation de l'inhibition enzymatique dépend des délais nécessaires aux composés qui interagissent pour atteindre leurs états d'équilibre respectifs.

Les récentes recommandations du CPMP européen préconisent d'inclure les résultats des interactions médicamenteuses obtenus *in vitro* dans le RCP et permettent de ce fait d'étendre les précautions aux potentielles interactions *in vivo*. La principale limite des études *in vitro* dans l'extrapolation *in vivo* réside dans l'évaluation partielle du devenir du médicament dans l'organisme. L'approche *in vitro* permet cependant de dresser une cartographie des substrats des différents CYP450 identifiés à l'aide de préparations microsomales hépatiques, rénales, intestinales, etc.

Ainsi, la clarithromycine, l'itraconazole et le fluconazole sont identifiés comme inhibiteurs du CYP3A4, la phénytoïne, la névirapine, l'étravirine, la rifampicine et la rifabutine comme inducteurs du CYP3A4 et la névirapine comme inducteur du CYP2B6 > CYP3A4 (26) et > CYP2D6.

IPs et INNTIs

Le ritonavir est un puissant inhibiteur des CYP3A4 et CYP2D6 et de manière moindre du CYP2C9. L'ordre de préséance vis-à-vis de l'inhibition du CYP3A4 sur microsomes hépatiques humains (érythromycine N-déméthylase) s'établit comme suit : ritonavir > indinavir = atazanavir = nelfinavir ≥ amprénavir = darunavir > saquinavir. L'introduction presque généralisée du ritonavir à faible dose en combinaison avec les autres IPs a considérablement modifié la gestion des interactions médicamenteuses. Son mécanisme réside dans la majoration de la biodisponibilité par voie orale et la diminution de l'élimination de l'IP associé par inhibition de l'effet de premier passage présystémique (métabolismes intestinal et hépatique via le CYP 3A4 et la glycoprotéine-P). Les variabilités d'exposition plasmatique de l'IP associé consécutives résulteraient des variations de dissolution, de flux sanguin hépatique et de fonctionnalité des enzymes hépatiques.

Non seulement, les interactions précédemment défavorables sur le plan de l'efficacité antivirale deviennent presque toutes autorisées en présence de ritonavir (cas des inducteurs enzymatiques comme névirapine, éfavirenz, étravirine, phénobarbital et rifabutine) mais aussi, le bénéfice en termes d'exposition systémique et de tolérance de l'IP associé s'en trouve nettement amélioré, à condition que cette stratégie s'appuie sur un suivi thérapeutique vigilant et systématique. De telles associations à base de ritonavir permettent de simplifier les schémas d'administration, de réduire le nombre de prises quotidiennes des IPs et de s'affranchir des précautions d'administration relatives à la prise alimentaire. L'exemple type est celui de l'effet du ritonavir sur le métabolisme de certains IPs associés (saquinavir, lopinavir, amprénavir et darunavir) autorisant ainsi l'administration en une prise quotidienne. Un autre exemple illustre ce bénéfice du ritonavir dans la majoration de 900 % de l'exposition plasmatique du tipranavir et ce, malgré un potentiel inducteur des CYP450 et des transporteurs d'efflux important nécessitant un boost par 200 mg bid de ritonavir.

Par ailleurs, les IP peuvent se comporter aussi bien comme des substrats que comme des inhibiteurs du CYP3A4 et à ce titre, leur pharmacocinétique peut être influencée par l'association à des composés inducteurs du CYP3A4. L'administration concomitante de rifampicine a pour conséquence une diminution des concentrations plasmatiques des IP, les rendant inefficaces. La substitution de la rifampicine par un inducteur enzymatique moins puissant, la rifabutine, est recommandée.

Enfuvirtide

De manière surprenante mais modeste, ce peptide administré par voie souscutanée a démontré une majoration statistiquement significative des expositions plasmatiques du lopinavir, saquinavir et tipranavir se surajoutant à l'inhibition enzymatique du ritonavir. Aucune hypothèse mécanistique satisfaisante ne permet d'expliquer ces interactions médicamenteuses (non retrouvées par ailleurs avec le darunavir).

INSTIs

Raltégravir et elvitégravir sont les deux inhibiteurs d'intégrase actuellement en développement ou récemment mis sur le marché. Sur un plan pharmacocinétique, tout ou presque les oppose : le raltégravir est proposé en deux prises quotidiennes, alors que l'elvitégravir s'administre en une fois par jour, ce dernier bénéficiant d'un métabolisme hépatique via le CYP3A4 et de l'effet inhibiteur du ritonavir majorant ainsi sa demi-vie plasmatique. Le raltégravir est métabolisé par une glucuronyl-transférase (UGT1A1), évitant ainsi le carrefour oxydatif des CYP450 et son cortège d'interactions médicamenteuses. Néanmoins, l'UGT1A1 reste une enzyme dont l'activité peut varier lorsqu'elle est soumise à l'influence d'inducteurs enzymatiques (ritonavir, tipranavir, etc.) ou d'inhibiteurs enzymatiques (atazanavir). Heureusement, les conséquences cliniques de ces interactions avec raltégravir semblent mineures en termes de tolérance ou d'efficacité antivirale. Au regard de ses caractéristiques métaboliques, le raltégravir se positionne même dans l'arsenal thérapeutique comme une alternative aux INTIs ou à l'enfuvirtide dans les associations aux immunosuppresseurs, aux antiépileptiques inducteurs, etc.

Inhibiteurs de CCR5

La pharmacocinétique du maraviroc (MVC) chez l'homme se caractérise par une non-linéarité entre doses administrées et exposition plasmatique, en partie due à l'étape d'absorption intestinale. Le maraviroc (MVC) est en effet substrat de certains transporteurs comme les glycoprotéines P, favorisant l'efflux du MVC dans la lumière intestinale. La biodisponibilité par voie orale du MVC, estimée par un modèle de pharmacocinétique de population, est de l'ordre de 23 % après une dose de 100 mg de MVC, de 33 % après 300 mg et de 33 % après 600 mg. Si le MVC est intensément métabolisé à l'échelon hépatique via le CYP3A4, il reste le composé circulant majoritaire (42 %) dans le plasma en comparaison de ses métabolites oxydés (hydroxylations sur les groupements difluorocyclohexane, phényl ou substitutions sur les fonctions triazolées). Des études *in vitro*, confirmées par les études d'interactions *in vivo*, ont démontré que MVC est substrat du CYP3A4 et de la glycoprotéine P. À ce titre, des modifications de sa pharmacocinétique plasmatique sont à redouter avec les inducteurs (diminution des ASC du MVC) et les inhibiteurs (majoration des ASC du MVC). De manière à anticiper ces interactions, des ajustements de doses de MVC sont conseillées en association soit aux inhibiteurs de la protéase (diminution des doses de MVC excepté pour tipranavir/ritonavir et fosamprénavir/ritonavir), soit avec éfavirenz ou rifampicine (majoration des doses de MVC excepté pour névirapine) (tableau 8.II).

Tableau 8.II. *Interactions médicamenteuses avec MVC et ajustements de doses en cas d'association à des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A*

Associations médicamenteuses	*Ajustements de doses de MVC*
Inhibiteurs du CYP3A (Í inducteur(s) du CYP3A) : – inhibiteurs de la protéase (excepté tipranavir/ritonavir et fosamprénavir/ritonavir) – delavirdine – kétoconazole, itraconazole, chlarithromycine – autres puissants inhibiteurs du CYP3A (néfazodone, télithromycine, etc.)	150 mg bid
– associations incluant tipranavir/ritonavir, – fosamprénavir/ritonavir, névirapine, INTIs*, – enfuvirtide, ainsi que les autres composés faiblement – inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A	300 mg bid
Inducteurs du CYP3A (sans puissant(s) inhibiteur(s) du CYP3A) : – éfavirenz – rifampicine – carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	600 mg bid

CONCLUSION

Au terme de cette présentation, force est de constater que les interactions médicamenteuses mises en jeu sont complexes et ce, d'autant plus que l'arsenal thérapeutique s'enrichit et que les nouveaux antirétroviraux mis à disposition le sont de plus en plus précocement. La connaissance des pharmacocinétiques respectives permet d'anticiper en partie les conséquences cliniques de ces interactions mais la part d'incertitude reste parfois importante dans la stratégie thérapeutique souvent orientée par des exigences virologiques. Certaines alternatives thérapeutiques utilisant des voies métaboliques différentes comme enfuvirtide ou raltégravir peuvent être considérés comme des antirétroviraux de choix dans ces circonstances difficiles. L'optimisation thérapeutique par la mesure des concentrations plasmatiques respectives peut être aussi une solution pour appréhender ces interactions dans leur ensemble, tout en intégrant les variabilités habituelles interindividuelles et physiopathologiques (polymorphisme génétique, insuffisance hépatique, alcool, automédication, etc.) rencontrées chez nos patients infectés par le VIH.

9 TOXICITÉ ET COMPLICATIONS LIÉES AU TRAITEMENT

J. GHOSN

Après l'efficacité des antirétroviraux, l'une des principales préoccupations des patients infectés par le VIH et de leurs médecins est clairement la gestion des effets indésirables potentiellement liés à ces traitements. Cette préoccupation est d'autant plus importante qu'il est démontré que la survenue d'effets secondaires peut être un facteur de mauvaise adhésion au traitement, avec le risque de développement de résistances du virus si le traitement est pris de façon incomplète. Un des éléments fondamentaux à garder à l'esprit est qu'un traitement antirétroviral doit être, dans l'état actuel de nos connaissances, poursuivi à vie. Les effets indésirables en sont d'autant plus inquiétants pour les patients du fait de la durée prolongée de la prise de médicaments. De plus, contrairement à d'autres traitements courts, les traitements antirétroviraux peuvent induire à la fois des effets indésirables précoces (souvent propres à chacune des molécules), mais aussi des effets qui apparaissent après plusieurs mois, voire plusieurs années, de traitement (plus souvent liés à la classe thérapeutique). Il est donc important pour les médecins et pour les patients de les connaître.

Le patient doit être prévenu des éventuels effets indésirables liés aux médicaments de la combinaison qui lui est prescrite; il est en effet démontré qu'un patient correctement prévenu des éventuels effets secondaires de son traitement a moins tendance à abandonner son traitement par rapport à un patient qui découvre tout seul ces effets. Cela est d'autant plus important que, souvent, le traitement est débuté alors que le patient est asymptomatique mais que ses résultats immunovirologiques sont moins bons. Il faut éviter que le patient se sente « malade » à cause du traitement instauré, alors qu'il se sentait parfaitement bien avant de l'avoir débuté.

Toute initiation d'un nouveau traitement doit conduire à une consultation dans le mois suivant afin d'évaluer la tolérance clinique et biologique du traitement. Il est fortement recommandé de ne pas modifier le traitement pendant ces trente premiers jours et de documenter le mieux possible tout effet indésirable potentiellement lié à un médicament avant de supprimer la molécule incriminée. Il est en effet important d'évaluer objectivement la gêne et la gravité de la plainte pour éviter des suspensions anarchiques de traitement. Il faut éviter impérativement l'introduction progressive des antirétroviraux sauf si celle-ci est justifiée pour des raisons de pharmacologie ou de tolérance (exemple :

introduction différée de deux molécules potentiellement pourvoyeuses de syndrome d'hypersensibilité). En cas de nécessité d'interrompre un antirétroviral, il faut prescrire immédiatement une molécule de remplacement ou, lorsque cela n'est pas possible, il faut préférer l'interruption de toute la thérapeutique antirétrovirale afin d'éviter le développement de résistance vis-à-vis des antirétroviraux qui ont été maintenus.

COMPLICATIONS PRÉCOCES DES TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX

Des manifestations digestives (nausées, anorexie) sont fréquentes et souvent transitoires avec tous les antirétroviraux. Il est important d'y préparer le patient en le prévenant des effets indésirables possibles. Les effets indésirables précoces, s'ils persistent au-delà d'un mois, peuvent nécessiter une modification du traitement antirétroviral : cette modification doit se faire dans la mesure du possible en remplaçant la molécule incriminée par une autre molécule de la même classe.

Intolérance précoce aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH (INTI)

Zidovudine (AZT)

L'AZT est contenu dans le *Rétrovir* à la dose de 250 mg par gélule, dans le *Combivir* et le *Trizivir* à la dose de 300 mg par comprimé. Des nausées et une anorexie sont fréquentes pendant les quinze premiers jours de traitement par AZT et doivent normalement céder après cette période. Si ces symptômes persistent et sont invalidants pour le patient, on peut alors remplacer l'AZT par ddI, abacavir ou ténofovir.

La zidovudine peut entraîner une toxicité hématologique (anémie macrocytaire non ferriprive, neutropénie). Du fait de la possible toxicité hématologique de l'AZT, il faut éviter d'associer cette molécule à d'autres molécules potentiellement hématotoxiques comme le cotrimoxazole *(Bactrim)* à forte dose dans le traitement d'attaque de la pneumocystose pulmonaire, à la pyriméthamine *(Malocide)* dans le traitement de la toxoplasmose cérébrale, ainsi qu'avec des chimiothérapies antimitotiques. L'AZT est plus rarement responsable de myosites avec myalgies, crampes musculaires et élévation des CPK. Les CPK sont à surveiller à chaque bilan chez les patients traités par AZT.

Stavudine (D4T), didanosine (ddI)

Le D4T est commercialisé sous le nom de *Zérit*, en gélules de 30 ou 40 mg, à adapter en fonction du poids et à prendre en deux prises par jour sans contraintes alimentaires. La didanosine (ddI) est commercialisée sous le nom de *Videx*, en gélules de 125, 250 ou 400 mg à prendre en fonction du poids, en

une prise par jour à jeun, c'est-à-dire une heure avant ou deux heures après un repas. Il faut souvent préciser au patient que le terme « à jeun » n'est pas forcément synonyme de « le matin au réveil avant de manger ». Ces deux molécules ont un profil de toxicité proche et, de ce fait, il est strictement déconseillé de les associer au sein d'une même combinaison antirétrovirale.

Les deux peuvent induire des pancréatites aiguës biologiques, voire cliniques. Ces deux molécules sont aussi associées à la survenue de neuropathies périphériques : il s'agit de paresthésie, de dysesthésie prédominant aux extrémités des membres inférieurs, insomniantes, avec sensation de décharges électriques, de marcher sur du coton ou sur des coquilles d'œufs… Des études récentes ont montré qu'il était possible de réduire le profil de toxicité de la stavudine en administrant d'emblée une dose plus faible que celle actuellement recommandée.

Les deux molécules (D4T et ddI) peuvent également être associées à une toxicité au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale, avec élévation de la lactatémie, voire véritable acidose lactique. Ces manifestations s'accompagnent de signes non spécifiques : une asthénie, des nausées et des vomissements, des douleurs abdominales, des myalgies, des troubles de la conscience. Du fait de l'absence de corrélation entre la lactatémie veineuse et la symptomatologie clinique, il n'est pas recommandé de prescrire un dosage de la lactatémie veineuse dans les bilans de suivi régulier. En revanche, en cas de signes évocateurs de toxicité mitochondriale chez un patient traité par D4T ou ddI, il est alors conseillé de pratiquer un dosage de la lactatémie veineuse. Quel que soit le résultat de ce dosage, il est recommandé d'arrêter le traitement par D4T ou ddI, voire en cas d'acidose lactique grave, de supprimer toute la classe des INTI dont les représentants partagent plus ou moins cette toxicité. Il n'est pas toujours aisé de supprimer la classe entière des INTI. Plusieurs études récentes ont montré qu'il était possible de remplacer D4T ou ddI par l'AZT, le 3TC, l'abacavir ou le ténofovir sans récidive des signes de toxicité mitochondriale.

Abacavir

Cette molécule est commercialisée sous le nom de *Ziagen* et est également contenue dans l'association *Kivexa* et dans la triple association *Trizivir*. L'abacavir est globalement bien toléré, le seul effet indésirable potentiellement grave est le risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité à cette molécule. Ce syndrome concerne près de 5 % des patients traités par abacavir et survient généralement au cours des six premières semaines de traitement, avec un délai médian de survenue à 11 jours. La symptomatologie n'est pas spécifique : une fièvre élevée, un exanthème cutané prurigineux, des arthralgies et/ou des myalgies, une dyspnée. Il est donc conseillé de revoir le patient en consultation 10 à 15 jours après l'instauration d'un traitement comportant de l'abacavir et surtout de bien lui expliquer les signes qui doivent le conduire à consulter en urgence. Il est actuellement bien établi que la réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est fortement associée au phénotype HLA-B*5701. Le dépistage du HLA-B*5701 divise par trente-trois le risque d'hypersensibilité à

l'abacavir et ce dépistage est donc recommandé avant toute initiation d'un traitement par abacavir.

Ténofovir

Cette molécule commercialisée sous le nom de *Viréad* est également contenue dans l'association *Truvada*. Elle est globalement bien tolérée. La principale toxicité de cette molécule est rénale, avec la possibilité de survenue de tubulopathie. De fait, il est déconseillé de prescrire le ténofovir chez des patients ayant une clairance réduite de la créatinine.

Intolérance précoce aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH (INNTI)

Les deux molécules disponibles de cette classe sont : la névirapine *(Viramune)* et l'éfavirenz *(Sustiva)*, disponibles en pharmacie de ville. Ces deux médicaments partagent une toxicité cutanée commune avec risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité potentiellement grave, plus fréquent cependant avec la névirapine qu'avec l'éfavirenz. Ce syndrome associe un exanthème cutané diffus prurigineux (quasi constant) avec parfois une fièvre. Certains signes sont en faveur d'une atteinte sévère : une atteinte des muqueuses (conjonctivite, atteinte de la muqueuse buccale, œdème laryngé), une cytolyse hépatique importante, une atteinte de la fonction rénale avec élévation de la créatininémie. La présence de ces signes doit conduire à l'arrêt immédiat du médicament incriminé et contre-indique formellement toute réintroduction ultérieure de celui-ci. En l'absence de signes de gravité, et à condition d'être en mesure de revoir quotidiennement le patient, on peut en théorie poursuivre le traitement par éfavirenz ou névirapine et les signes peuvent s'amender spontanément. Là encore, pour éviter d'attribuer à tort une toxicité cutanée à un INNTI, il est fortement déconseillé d'introduire la névirapine ou l'éfavirenz avec un autre médicament potentiellement pourvoyeur de syndrome d'hypersensibilité dans un délai trop rapproché.

Éfavirenz

Ce médicament est par ailleurs pourvoyeur de toxicité neurosensorielle et psychiatrique. Les patients se plaignent fréquemment au cours des deux premières semaines de traitement d'une sensation de pseudo-ébriété, avec des troubles de l'équilibre et des vertiges. C'est pour cette raison qu'il est recommandé de prendre l'éfavirenz le soir au moment du coucher afin d'éviter la survenue de ce type de trouble pendant l'activité diurne. Par ailleurs, le traitement par éfavirenz est associé à une activité onirique assez intense, avec des rêves bizarres que le patient a du mal à interpréter et qui peuvent parfois le perturber. Il existe plus rarement de véritables cauchemars. Certains patients se plaignent aussi dans les premiers jours de traitement par éfavirenz d'une insomnie rebelle, et il est souvent utile de prescrire un hypnotique (par exemple : zolpidem *[Stilnox]*) pendant les premières semaines de traitement. Il est primordial de prévenir le patient du risque de survenue de ce type

d'effets indésirables, en lui expliquant bien que ces troubles cèdent généralement après une quinzaine de jours. De vrais états dépressifs ont été décrits chez 3 % des patients recevant de l'éfavirenz.

Névirapine

Ce médicament, outre une possible survenue d'un syndrome d'hypersensibilité, est parfois responsable d'hépatites médicamenteuses d'hypersensibilité. Il est donc très important de surveiller les marqueurs biologiques hépatiques tels que les transaminases, les phosphatases alcalines, la gamma-glutamyl-transférase ainsi que la bilirubine totale et conjuguée et ce, à chaque bilan de contrôle trimestriel. De plus, il est fortement recommandé de faire réaliser un dosage des transaminases après 14 jours de traitement par névirapine et de ne passer à la dose pleine de deux comprimés par jour qu'une fois que l'on s'est assuré de la normalité du bilan hépatique après 14 jours de traitement par névirapine à demi-dose. Il faut répéter ce dosage de transaminases à un mois de traitement, c'est-à-dire après 14 jours de l'introduction de la dose pleine de névirapine. Toute hépatite médicamenteuse doit faire arrêter l'administration du produit. Tout arrêt de névirapine pour hépatite d'hypersensibilité contre-indique formellement la réintroduction ultérieure de cette molécule. Le risque de survenue d'une hépatite médicamenteuse est corrélé au niveau de lymphocytes T CD4 au moment de l'initiation du traitement par névirapine. Il est donc déconseillé d'introduire la névirapine chez les femmes si le taux de lymphocytes T CD4 est supérieur à 250/mm^3, et chez les hommes si ce taux est supérieur à 400/mm^3.

Étravirine

Cet inhibiteur non nucléosidique de deuxième génération est actuellement disponible dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte. Le nom commercial est *Intelence* et la posologie est de 200 mg, 2 fois/j. Cette molécule n'a pas d'effets indésirables de type neuropsychique ou hépatique. Une éruption cutanée a été rapportée chez 17 à 20 % des patients sous *Intelence* dans l'essai de phase III, cette éruption étant dans la grande majorité des cas sans gravité et ayant entraîné l'arrêt du traitement par *Intelence* chez seulement 2 % des patients.

Intolérance précoce aux inhibiteurs de la protéase du VIH

Tous les IP sont plus ou moins pourvoyeurs d'effets indésirables digestifs, à différents degrés selon les molécules. Les diarrhées sont fréquentes avec le lopinavir/ritonavir *(Kalétra)*, et moins fréquentes avec le saquinavir *(Invirase)*, l'atazanavir *(Reyataz)* et le darunavir *(Prezista)*. Il est utile de réaliser un dosage de la concentration résiduelle de l'inhibiteur de la protéase potentiellement incriminé, car il existe une importante variabilité inter- et intra-individuelle des concentrations résiduelles atteintes, ainsi qu'une bonne corrélation entre effets indésirables et concentrations résiduelles élevées. Souvent, une simple réduction de la dose de l'inhibiteur de la protéase suffit à améliorer significativement la

symptomatologie digestive, sans avoir besoin de modifier le schéma de la combinaison antirétrovirale. Il faut néanmoins s'assurer que cette réduction de dose permet de conserver une pression médicamenteuse efficace avec des concentrations résiduelles dans la fourchette thérapeutique désirée.

Certains inhibiteurs de la protéase du VIH comme l'atazanavir ont une toxicité plus spécifique.

Atazanavir

L'atazanavir est responsable d'une élévation le plus souvent asymptomatique de la bilirubine non conjuguée. Chez 10 à 15 % des patients, un ictère cutanéomuqueux peut survenir. Cet ictère est complètement réversible à l'arrêt du traitement par atazanavir. De rares cas de lithiase rénale ont été rapportés sous atazanavir.

EFFETS INDÉSIRABLES TARDIFS DES TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX

Depuis plusieurs années, on observe chez les patients infectés par le VIH et traités par des multithérapies antirétrovirales sur une longue période, un ensemble d'événements indésirables qui peuvent avoir des conséquences sur la qualité de vie des patients et l'efficacité des traitements antirétroviraux par les difficultés d'observance qu'ils induisent. Contrairement aux effets indésirables précoces liés à une molécule précise, cette toxicité au long cours semble être classe-dépendante et peut nécessiter l'arrêt de prescription de toutes les molécules de ladite classe. La physiopathologie de ces troubles n'est pas encore complètement élucidée.

Stéatose

La stéatose hépatique est une possible complication des inhibiteurs nucléosidiques au long cours. Elle survient chez ces patients en dehors d'un contexte de consommation d'alcool. Elle est surtout associée au traitement par didanosine.

Anomalies de répartition des graisses ou syndrome de lipodystrophie

Ces anomalies de répartition des graisses sont regroupées sous le terme de lipodystrophie. Le diagnostic est essentiellement clinique avec trois tableaux :

- la lipoatrophie correspond à une fonte périphérique du panicule adipeux au niveau des membres, des fesses et du visage ;
- la lipohypertrophie correspond à une accumulation de graisse intra-abdominale périviscérale. Cette hypertrophie adipeuse se localise aussi volontiers sur la nuque (« bosse de bison ») et chez les femmes au niveau des seins ;

• le syndrome mixte associe les deux tableaux précédents.

L'incidence de la lipodystrophie avoisine 15 à 20 % des patients infectés par le VIH et prenant un traitement antirétroviral, avec une prévalence de 25 à 50 % selon les séries. Plusieurs facteurs peuvent favoriser l'apparition de lipodystrophie : l'âge, le sexe, l'ancienneté et la sévérité de la maladie VIH, la durée d'exposition aux traitements antirétroviraux. Certains traitements sont à l'origine d'un risque de lipodystrophie significativement plus élevé. Parmi les données observationnelles obtenues, il existe une augmentation du risque de lipoatrophie liée aux INTI en particulier au D4T avec accélération de l'apoptose des adipocytes et toxicité mitochondriale, et du risque d'obésité tronculaire liée aux IP avec une diminution de l'adipogénèse. Même si la physiopathologie de la lipodystrophie est complexe et multifactorielle, le rôle des thérapeutiques antirétrovirales est aujourd'hui admis.

Concernant la lipoatrophie, effet secondaire le plus redouté et le plus difficile à gérer pour les patients séropositifs pour le VIH, certaines études de remplacement des analogues nucléosidiques (AZT, D4T, ddI) par des molécules de la même classe mais moins génératrices de lipoatrophie (3TC, abacavir, ténofovir) ont montré une récupération modeste du volume graisseux. D'autres études évaluent l'intérêt de supprimer la classe des inhibiteurs nucléosidiques en adoptant des schémas thérapeutiques associant un IP avec un INNTI. Malheureusement, les résultats, s'ils existent, sont longs à apparaître.

Des interventions chirurgicales (technique de Coleman) consistant à aspirer la graisse abdominale et à la réinjecter au niveau des joues donnent un résultat plus rapide, mais ne représentent pas un traitement étiologique. De plus, cette méthode ne s'applique qu'aux formes mixtes, car il est nécessaire d'avoir une quantité suffisante de graisse abdominale périviscérale, ce qui n'est pas le cas avec la forme lipoatrophique seule. Une autre solution consiste en l'injection de produits de comblement, comme l'acide polylactique (*New-Fill*), au niveau des boules de Bichat. L'utilisation du *New-Fill* dans cette indication est prise en charge en France par l'assurance maladie. L'injection de gel de polyacrilamide, matériel de comblement semi-résorbable, est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai national comparatif versus *New-Fill*.

Enfin, l'utilisation de certaines molécules (inhibiteurs de PIPER-γ, uridine) semble intéressante mais là encore, le délai avant d'obtenir une récupération perceptible par l'individu peut être long.

Troubles métaboliques et risque cardiovasculaire

Les troubles métaboliques observés chez les patients séropositifs pour le VIH regroupent des anomalies lipidiques et glucidiques; ils sont fréquemment associés aux modifications de répartition des graisses, définissant ainsi le syndrome métabolique. Il est maintenant établi que les IP sont principalement responsables de ces perturbations métaboliques. Ces molécules induisent une insulino-résistance par une action immédiate au niveau du transporteur de glucose GLUT 4 et par une action sur le tissu adipeux. L'indinavir est l'IP qui induit le plus de résistance à l'insuline.

L'hypertriglycéridémie est la conséquence d'une augmentation de la production hépatique de VLDL et d'une diminution de leur clairance périphérique (action des IP sur la lipoprotéine lipase). L'hypercholestérolémie est moins bien expliquée. Il est aujourd'hui nécessaire de surveiller régulièrement et de traiter ces anomalies. Celles-ci s'inscrivent dans le cadre d'un syndrome métabolique défini par l'association d'au moins trois des critères suivants :

• augmentation du périmètre abdominal (> 88 cm chez la femme et 102 cm chez l'homme);

• pression artérielle > 130/85 mmHg;

• triglycéridémie > 1,5 g/l;

• HDL-cholestérol < 0,5 g/l chez la femme et < 0,4 g/l chez l'homme;

• glycémie à jeun > 1,1 g/l.

Ce syndrome métabolique expose à l'augmentation du risque cardiovasculaire et à l'apparition d'une stéatose hépatique pouvant évoluer vers la cirrhose.

La prise en charge clinique du retentissement métabolique secondaire à une multithérapie antirétrovirale ne diffère pas de celle en vigueur dans la population générale à l'exception de deux points :

• la responsabilité des IP doit faire envisager une modification de la thérapeutique antirétrovirale en cas d'apparition d'une hypertriglycéridémie, d'une hypercholestérolémie ou d'un diabète. Il faut privilégier, si la situation virologique le permet, des associations antirétrovirales sans IP ou avec un IP ayant un faible impact métabolique comme l'atazanavir ou le darunavir;

• la prescription des traitements hypolipémiants et hypocholestérolémiants implique une surveillance particulière compte tenu de leurs toxicités musculaires et hépatiques potentielles surajoutées à celles des INTI. De plus, certaines molécules hypolipémiantes sont contre-indiquées avec les IP.

Une prise en charge diététique est nécessaire dès que le taux de LDL-cholestérol excède :

• 1,60 g/l chez un sujet ayant moins de deux autres facteurs de risque cardiovasculaire;

• ou 1,30 g/l pour les sujets ayant plus de deux autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Une intervention médicamenteuse s'impose lorsque ce taux est supérieur à :

• 2,20 g/l sans autres facteurs de risque cardiovasculaire;

• 1,90 g/l en présence d'un autre facteur de risque cardiovasculaire;

• 1,60 g/l en présence de deux autres facteurs de risque cardiovasculaire;

• 1,30 g/l en présence de trois autres facteurs de risque cardiovasculaire ou avec un antécédent de maladie coronaire.

Les molécules pouvant être prescrites sans risque d'interaction médicamenteuse sont :

• le fénofibrate pour les fibrates;

• la pravastatine et la rosuvastatine pour les statines.

Risque cardiovasculaire

Depuis 1998, on observe un nombre croissant d'accidents ischémiques du myocarde dans la population des patients séropositifs pour le VIH. Cette tendance est confirmée par plusieurs études prospectives conduites aux États-Unis et en Europe. Il ne faut pas minimiser l'importance des facteurs de risque cardiovasculaire dans la population des patients infectés par le VIH. En effet, certains facteurs de risque comme le tabac sont très fréquents dans cette population. Les IP, et en particulier leur durée d'exposition, ont un impact significatif sur l'augmentation de l'incidence des accidents vasculaires. Les principales actions sont préventives en interrogeant les patients sur les antécédents familiaux, en identifiant leurs propres facteurs de risque cardiovasculaire, en insistant sur la réalité du risque accru pour cette population particulière, en encourageant les patients à un sevrage tabagique, en insistant sur l'importance d'une pratique régulière d'exercice physique… Concernant le traitement antirétroviral, la mise à disposition de nouvelles molécules, tels les inhibiteurs de la protéase de deuxième génération (atazanavir, darunavir) ou les molécules appartenant à de nouvelles classes antirétrovirales (inhibiteurs de l'intégrase), doit permettre de réduire le risque de survenue d'événements cardiovasculaires liés au traitement.

Anomalies osseuses

❒ Ostéoporose – ostéopénie

L'augmentation de la prévalence de l'ostéopénie et de l'ostéoporose lors de l'infection par le VIH est documentée dans plusieurs études, à la fois chez des patients sous multithérapie et chez des patients non traités. La physiopathologie de ces troubles est inconnue. Actuellement, dans la genèse des ostéopénies, il est difficile de faire la part entre l'histoire naturelle de l'infection par le VIH et le rôle du traitement antirétroviral. Une étude nationale française a récemment montré que 30 % des patients naïfs de traitement antirétroviral étaient ostéopéniques.

La prévention consiste à maintenir des apports alimentaires suffisants en calcium (supérieurs à 800 mg par jour) et à éviter l'amaigrissement. Une activité physique régulière peut être bénéfique. Le tabagisme doit être proscrit et la corticothérapie au long cours évitée.

❒ Ostéonécrose aseptique

L'incidence des ostéonécroses est augmentée de 45 fois chez les patients infectés par le VIH par rapport à l'incidence attendue. L'association avec les IP, qui induisent des modifications lipidiques, n'est pas retrouvée dans toutes les séries, ni chez tous les patients. La corticothérapie et le tabagisme représentent des facteurs de risque importants. Il n'y a pas de spécificité de prise en charge par rapport aux ostéonécroses en général.

CONCLUSION

Si les traitements antirétroviraux de première génération étaient associés à de nombreux effets indésirables et d'importantes complications, il apparaît aujourd'hui incontestable que le rôle de l'infection par le VIH lui-même soit responsable de nombre d'entre eux. Ceci est en particulier le cas pour les complications osseuses et le risque cardiovasculaire. En effet, des études d'interruptions thérapeutiques guidées par le niveau de CD4 ont montré une proportion significativement plus importante d'événements cardiovasculaires chez les patients randomisés dans le groupe « interruption thérapeutique » par rapport à ceux qui recevaient le traitement de façon continue. L'activation immunitaire et l'inflammation induites par la réplication virale seraient en partie responsables de la survenue de ces troubles. Ainsi, du fait de la disponibilité de nouvelles molécules antirétrovirales puissantes et surtout peu pourvoyeuses de toxicité, les complications osseuses et cardiovasculaires liées au VIH lui-même plaident en faveur d'une instauration plus précoce du traitement antirétroviral.

10 CO-INFECTION PAR LE VIH ET LES VIRUS DES HÉPATITES B ET C (VHB ET VHC)

S. DOMINGUEZ

INTRODUCTION

Environ un tiers des patients infectés par le VIH est également touché par des virus hépatotropes, principalement le VHC et le VHB. Les multithérapies anti-VIH efficaces ont considérablement amélioré le pronostic des patients infectés par le VIH et, dans le même temps, les co-infections VIH – VHC ou VIH – VHB sont devenues des causes importantes de co-morbidité et de mortalité en raison de l'augmentation de la durée de vie des patients. L'insuffisance hépatique représente actuellement 16 % des causes de décès chez les patients co-infectés.

La co-infection par le VHC ou le VHB est aujourd'hui un facteur essentiel à prendre en compte dans la prise en charge des patients infectés par le VIH qui implique en pratique clinique d'intégrer dans une stratégie thérapeutique globale les traitements anti-VIH et les traitements anti-VHC ou anti-VHB.

CO-INFECTION VIH – VHC

La prévalence du VHC (présence d'un anticorps anti-VHC ou d'ARN du VHC) dans la population infectée par le VIH en France est d'environ 26 %. Elle varie selon les modes de transmission, présente chez 90 % des usagers de drogues injectables et 4 à 8 % chez les homosexuels, les bisexuels ou les hétérosexuels.

Il est à noter depuis 2002 l'apparition de foyers épidémiques d'hépatite C aiguë chez des patients homosexuels ayant des pratiques sexuelles traumatiques (France, Pays-Bas, Allemagne et Royaume-Uni) avec un taux de guérison virologique spontanée faible (10 %). La réponse au traitement anti-VHC est fréquente (> 70 %) si celui-ci est instauré dans un délai de moins de 3 mois après le diagnostic.

Au stade d'hépatite C chronique, l'éradication virale complète du VHC peut actuellement être obtenue dans environ 40 % des cas grâce à une bithérapie comportant de l'interféron pégylé et de la ribavirine.

Outre la guérison virologique du VHC, l'objectif de ce traitement consiste à diminuer l'évolution des lésions d'inflammation et de fibrose hépatiques, diminuant ainsi le risque de survenue de la cirrhose et de complications hépatiques des antirétroviraux.

Histoire naturelle de la co-infection VIH – VHC

Influence du VIH sur la charge virale du VHC

On observe, dans une population de patients co-infectés VIH – VHC, une charge virale VHC plus importante comparée à la population de patients infectés par le VIH non infectés par le VHC. Cette augmentation d'un facteur 2 à 8 peut expliquer l'accroissement du risque de transmission maternofœtale (de 3 à 20 %) et probablement l'augmentation du risque de transmission sexuelle (0 à 3 %). Une augmentation de la charge virale VHC peut être observée après une diminution importante des lymphocytes CD4 +. En revanche, il ne semble pas exister d'influence de la charge virale VHC sur la charge virale VIH. Par ailleurs, la charge virale VHC ne semble pas déterminante dans la séverité et l'évolution de la maladie hépatique.

Influence du VIH sur les lésions hépatiques et évolution de la fibrose hépatique

L'infection par le VIH aggrave le pronostic de l'infection VHC avec :

- une vitesse de progession de la fibrose hépatique plus rapide;
- un taux de cirrhose multiplié par un facteur de 2 à 5;
- un délai plus court d'apparition de la cirrhose (7 à 15 ans dans la co-infection VIH-VHC versus 20 à 30 ans dans la mono-infection VHC).

Les facteurs liés au VIH qui accélèrent la vitesse de progression de la fibrose hépatique sont :

- un taux de CD4 inférieur à 200/mm^3;
- une surconsommation d'alcool fréquente chez les patients infectés par le VIH (supérieure à 50 g/j chez l'homme et à 40 g/j chez la femme);
- la présence d'une stéatose d'étiologie mixte (toxicité mitochondriale et/ou insulinorésistance induite par les antirétroviraux);
- une toxicité plus fréquente des antirétroviraux.

Influence du VHC sur l'histoire naturelle du VIH

Il n'existe pas de consensus actuel sur le retentissement de l'infection VHC sur l'évolution de la maladie VIH avec des résultats contradictoires selon les études. Cependant, l'impact de l'hépatite C sur la progression de la maladie VIH, la restauration immunitaire ou la mortalité, s'il existe, apparaît comme très modeste à l'époque des multithérapies antirétrovirales efficaces.

Diagnostic d'infection par le VHC

Dépistage

Toute personne infectée par le VIH doit avoir une recherche d'anticorps anti-VHC. La positivité du test de dépistage de ces anticorps (test ELISA) indique la pratique d'un test PCR VHC qualitatif.

Il est à noter que, chez les patients VIH très immunodéprimés avec des CD4 inférieurs à 200/mm^3, il peut exister des sérologies VHC faussement négatives et l'on recommande alors d'effectuer d'emblée une PCR VHC qualitative. Il peut également exister des tests faussement négatifs vis-à-vis du VHC pratiqués dans les années 1990 – 1991 avec des test ELISA de première génération.

Compte tenu de l'existence de ces faux négatifs dans le dépistage des anticorps anti-VHC (séroconversions retardées, séroréversions ou tests ELISA de première génération), une PCR VHC qualitative doit être effectuée devant toute élévation inexpliquée des transaminases chez les patients infectés par le VIH.

Il faut évoquer le diagnostic d'hépatite C aiguë chez tout patient infecté par le VIH ayant une cytolyse aiguë et un facteur de risque élevé (usage de drogues intraveineuses, hémophilie, pratiques sexuelles à risque).

De même, il faut surveiller une fois par an la sérologie VHC chez les patients infectés par le VIH, séronégatifs pour le VHC, mais ayant des relations homosexuelles masculines non protégées et donc à risque.

La positivité de l'ARN VHC pose alors l'indication d'une évaluation de l'atteinte hépatique.

Bilan virologique

La charge virale VHC n'est pas corrélée à l'intensité de l'atteinte hépatique mais la mesure de la PCR HCV quantitative est nécessaire avant traitement.

Le génotype du VHC conditionne les indications et la durée du traitement. Les génotypes 2 et 3 sont associés à une meilleure réponse thérapeutique.

Évaluation de l'atteinte hépatique

Actuellement, l'évaluation de l'atteinte hépatique peut se faire par biopsie hépatique ou par des marqueurs non invasifs tels que les marqueurs sériques de fibrose et/ou le fibroscanner.

La ponction biopsie hépatique est un examen souvent vécu comme invasif par les patients, permettant cependant d'apprécier :

- la sévérité de l'atteinte hépatique en mesurant le grade de fibrose et l'activité nécrotico-inflammatoire à l'aide d'un score semi-quantitatif (score Metavir);
- des lésions liées à l'alcool;
- mais aussi de dépister une stéatose très fréquente chez les patients porteurs du VIH, associée à une lipodystrophie et/ou une cytopathie mitochondriale et/ou dyslipidémie;
- une éventuelle hépatotoxicité des antirétroviraux;
- une pathologie oportuniste de localisation hépatique associée.

L'alternative actuelle à la biopsie hépatique est la combinaison d'un marqueur sérique de fibrose à l'élastométrie.

Plusieurs marqueurs sériques de fibrose hépatique (*Actitest/Fibrotest*, FIB-4, SHASTA, fibromètre) ont été ou sont en cours d'évaluation dans une population de patients co-infectés VIH – VHC. Chez les patients VHC +, ces marqueurs biochimiques de fibrose et d'activité ont montré des valeurs prédictives satisfaisantes, avec une sensibilité d'environ 80 % par rapport à la biopsie de référence.

L'élastométrie ultrasonore impulsionnelle *(Fibroscan)* permet d'évaluer la dureté du foie grâce à la vitesse de propagation du son dans le parenchyme hépatique, cette dureté est exprimée en kilopascal et corrélée au degré de fibrose hépatique.

Lorsque les scores de fibrose des marqueurs sériques et du *Fibroscan* sont concordants, la biopsie hépatique peut être évitée, dans le cas contraire cette dernière reste indiquée.

L'utilisation des marqueurs sériques combinés au *Fibroscan* permet de réduire d'environ 50 % le recours à une biopsie du foie et d'évaluer l'impact des traitements des hépatites sur la régression de l'inflammation et de la fibrose dans le temps (fig. 10.1).

Bilan radiologique

Une échographie abdominale est indispensable pour étudier le parenchyme hépatique, rechercher une hypertension portale ou une formation nodulaire.

Bilan des comorbidités et bilan préthérapeutique recommandé chez les patients co-infectés (fig. 10.1)

Les tests à réaliser sont les suivants :

- sérologie VHB, VHA ;
- évaluation de la consommation d'alcool ;
- bilan thyroïdien ;
- recherche d'auto-anticorps anti-tissus (anti-thyroperoxydase, antinucléaires, antimuscle lisse, anti-LKM1) ;
- cryoglobulinémie ;
- score de HOMA.

Traitement de l'hépatite C au cours de la co-infection VIH – VHC

Objectifs du traitement anti-VHC

Le premier objectif du traitement anti-VHC est l'éradication du virus de l'hépatite C définie par la persistance d'une virémie VHC négative 6 mois après la fin du traitement.

La rechute est la réapparition d'une PCR VHC positive dans les 6 mois après la fin d'un traitement qui avait permis la négativation de la virémie.

La non-réponse est la persistance de la PCR VHC positive durant le traitement anti-VHC.

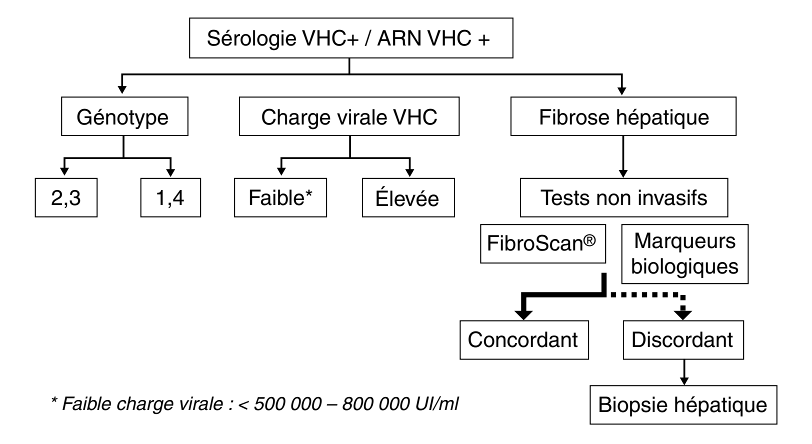


Fig. 10.1. *Bilan initial de la co-infection VIH/VHC*
Recommandation : les tests non invasifs (FibroScan® et marqueurs sériques) prédisent de manière fiable la fibrose hépatique dans la plupart des cas, permettant d'éviter le recours systématique à la biopsie hépatique.

Un objectif secondaire du traitement est la diminution des complications de la cirrhose et la limitation de la survenue du carcinome hépatocellulaire, grâce à l'action antifibrosante du peginterféron.

Le traitement antifibrosant peut aussi être discuté dans les situations d'attente de transplantation et lorsque l'état du patient l'autorise.

Le traitement de référence est la bithérapie par interféron pégylé en association à la ribavirine.

Chez le sujet non co-infecté par le VIH, cette association permet d'obtenir une disparition durable de l'ARN du VHC dans le sérum chez 60 % des sujets. Les taux de succès atteignent 88 % pour les sujets de génotypes 2 et 3 et 48 % pour les génotypes 1.

Chez le sujet co-infecté VIH – VHC, les taux de réponse prolongée sont moins importants que chez les patients immunocompétents. Ce taux est compris entre 27 et 50 % tous génotypes confondus selon les études (27 % dans Ribavic, 40 % dans Apricot, 50 % dans Presco). Ces taux plus faibles que dans la mono-infection VHC peut-être dû en partie aux effets indésirables des traitements antirétroviraux pouvant conduire à une réduction de dose ou à un arrêt prématuré du traitement anti-VHC chez les patients co-infectés.

Les taux de guérison pour les génotypes 1 et 4 sont de 17 % dans Ribavic, 29 % dans Apricot, 36 % dans Presco, et pour les génotypes 2 et 3, ils sont, dans ces mêmes études, respectivement de 44 %, 62 et 72 %.

Indications des traitements anti-VHC

• La mise sous traitement anti-VHC doit être envisagée après évaluation des infections VIH et VHC.

• L'indication de traitement pour le VHC dépend du génotype et de la fibrose hépatique (score METAVIR sur la PBH ou à l'aide de marqueurs non invasifs).

Pour les génotypes 2 et 3, une option thérapeutique peut être envisagée sans tenir compte de la fibrose.

Pour les génotypes 1 et 4, il existe une indication de traitement à partir du stade de fibrose septale (F2) et chez les sujets avec fibrose portale (F1) associée à une activité élevée (A2 ou A3).

Chez les personnes porteuses d'un génotype 1 ou 4 sans fibrose (stade F0 ou F1) après de nombreuses années d'évolution et sans manifestations extrahépatiques, le traitement du VHC n'est pas recommandé et une surveillance annuelle peut être décidée sans traitement.

En présence d'une cirrhose compensée, le traitement peut permettre outre une réponse virale prolongée, la stabilisation ou la réversion de la fibrose hépatique.

En présence d'une cirrhose décompensée avec des signes d'insuffisance hépatique, le traitement anti-VHC n'est pas recommandé, il faut alors évaluer l'indication à la transplantation hépatique.

Facteurs favorisant la réponse virologique soutenue au traitement anti-VHC (tableau 10.I)

Tableau 10.I. *Facteurs associés à une réponse virologique soutenue au traitement de l'hépatite C*

Hôte	*Virus*	*Traitement*
Génétique (caucasien) Jeune âge Faible indice de masse corporelle Fibrose hépatique minime ALAT élevées Absence de stéatose hépatique Lymphocytes CD4 élevés Absence d'insulino-résistance Absence de conduite addictive Absence de maladie psychiatrique	Génotype 2/3 Faible charge VHC sérique avant traitement Charge virale VHC sérique indétectable à la 4e semaine	Posologie optimale d'interféron pégylé Posologie de ribavirine adaptée au poids Durée de traitement suffisante Bonne observance au traitement Pas de traitement concomittant par didanosine ou zidovudine Utilisation de facteurs de croissance en cas de nécessité

Posologie du traitement antiVHC

Les posologies utilisées pour l'interféron pégylé sont de 1,5 µg/kg par semaine pour l'interféron pégylé α2b *(Viraféron-peg)* et de 180 µg/semaine pour l'interféron pégylé α2a *(Pégasys)*.

Les posologies de la ribavirine dépendent du génotype du VHC et du poids du patient, mais la posologie minimum recommandée est de 10,6 mg/kg/j de ribavarine :

• pour les génotypes 1 et 4, la posologie quotidienne est de 1 000 mg si poids < 75 kg et de 1 200 mg si poids > 75 kg;

• pour les génotypes 2 et 3, la posologie quotidienne est de 800 mg si poids < 75 kg et de 1 000 mg si poids > 75 kg.

Dans la co-infection VIH – VHC la durée de traitement est de 48 semaines pour les génotypes 2 et 3,

pour les génotypes 1 et 4 la durée de traitement est de 48 semaines minimum, étendue à 72 semaines si la PCR VHC n'est pas négativée à 4 semaines.

Durée du traitement anti-VHC

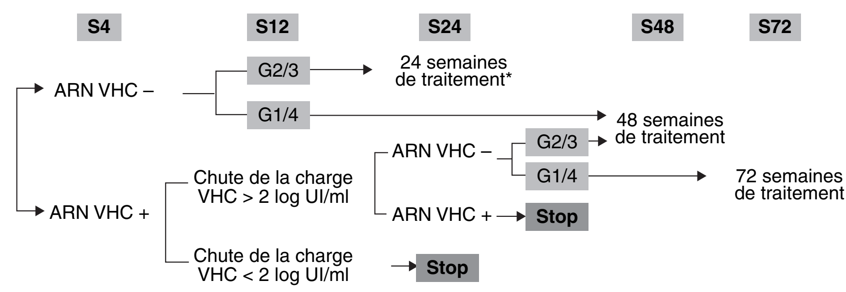


Fig. 10.2.

Recommandation : la réponse virologique prolongée (ARN VHC indétectable 6 mois après la fin du traitement) peut être prédite par un ARN VHC indétectable à S4. Si l'ARN a diminué de moins de 2 log UI/mL à S12, ou reste détectable à S24, le traitement anti-VHC doit être arrêté.

Préparation d'un traitement anti-VHC

• L'arrêt ou la baisse significative de la consommation d'alcool et, le cas échéant, sa prise en charge par une équipe spécialisée, chez tout patient infecté par le VHC, est un élément essentiel avant toute prise en charge thérapeutique.

• L'évaluation psychologique doit être proposée lors d'une consultation préalable au traitement pour dépister des troubles éventuels et indiquer un traitement psychotrope.

• Évaluation du contexte social : la précarité peut être un obstacle à une bonne observance thérapeutique; il semble légitime qu'avant de débuter un traitement anti-VHC lourd et long, un entretien préalable avec des travailleurs sociaux soit prévu.

• Aménager le traitement ARV avant de débuter le traitement anti-VHC est nécessaire.

Remplacer les molécules toxiques en association avec le traitement anti-VHC, comme la didanosine (DDI) et la stavudine (D4T) qui conduisent à un risque élevé de toxicité mitochondriale (OR = 23).

Dans une moindre mesure, mais toujours dans le but de favoriser la tolérance du traitement, l'utilisation de l'AZT avec la ribavirine a été associée à une plus grande fréquence d'anémie. Ainsi, dans l'étude Apricot, la diminution de l'hémoglobine a été plus importante chez les patients recevant de la zidovudine (26 %) que chez les patients n'en recevant pas (8 %). Le remplacement de l'AZT est donc souhaitable.

Dans deux études récentes, l'utilisation de l'abacavir a été un facteur de non réponse au traitement de l'hépatite C en abaissant possiblement les concentrations de ribavirine; par principe de précaution, le groupe d'experts européens déconseille dans leurs recommandations thérapeutiques l'utilisation de l'abacavir en association avec le traitement anti-VHC.

De même, il paraît licite de contrôler le bilan vitaminique et ferrique afin de dépister une éventuelle carence en fer et/ou en folates et/ou en vitamine B12, qui peut nécessiter une supplémentation avant (voire pendant) le traitement.

Surveillance et gestion des effets secondaires du traitement anti-VHC

*Suivi clinique. I*l convient d'assurer une surveillance clinique (une visite par mois avec une mesure du poids, afin de pallier les effets secondaires, syndrome pseudogrippal, inappétence, les troubles du sommeil, troubles de l'humeur…) :

• la survenue du syndrome pseudogrippal induit par l'interféron peut être prévenue par la prise de paracétamol 1 g avant injection, répété toutes les 6 heures si besoin;

• une consulation avec le psychiatre est recommandée avant de débuter le traitement anti-VHC et en cas de survenue de troubles de l'humeur sous traitement afin d'instaurer un traitement psychotrope adapté par antidépresseurs (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou neuroleptiques) ou thymorégulateurs.

Suivi biochimique. Le dosage des transaminases est effectué une fois par mois sous traitement anti-VHC puis tous les 3 mois.

Suivi hématologique. Les effets indésirables de l'interféron et de la ribavirine nécessitent une NFS-plaquettes toutes les semaines le premier mois, puis une fois par mois durant toute la durée du traitement. L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique est recommandé afin d'éviter des arrêts ou des baisses de posologie précoces de l'interféron pegylé et de la ribavirine :

• en cas d'anémie : le seuil d'introduction de l'érythropoïétine (EPO) est fixé pour une hémoglobine en dessous de 10 g/dl, la posologie initiale préconisée pour l'EPO *(Néorecormon)* est de 30 000 unités par semaine;

• en cas de neutropénie : le seuil d'introduction du granocyte (GCSF) est fixé pour des polynucléaires neutrophiles en dessous de 750/mm^3, la posologie initiale pour le GCSF *(Neupogen)* est de 300 unités par semaine.

Suivi thyroïdien. Un dosage de TSH est recommandé tous les 3 mois ou tous les mois en cas d'anomalie pré-existante. Un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes doit être instauré en cas de survenue d'une hypothyroïdie.

Un dosage ribavirine plasmatique est conseillé à S4 et S12 dans la surveillance. En effet, plusieurs études ont montré la prédicivité de ces dosages sur la toxicité ainsi que sur l'efficacité du traitement anti-VHC; cependant les seuils thérapeutiques et toxiques sont en cours de validation car ils diffèrent selon les études.

Suivi virologique. La réponse virologique est évaluée par un test qualitatif sensible (PCR). L'objectif est d'obtenir une négativation de l'ARN viral 6 mois après l'arrêt du traitement (réponse virologique soutenue), à 72 semaines de suivi.

CO-INFECTION VIH – VHB

La prévalence de l'antigène HBs est d'environ 10 % dans la population infectée par le VIH, mais 70 % des patients ont des anticorps anti-VHB.

Histoire naturelle de la co-infection VIH – VHB

Comme pour le VHC, le VIH aggrave l'histoire naturelle du VHB. Une co-infection VIH – VHB semble accélérer la vitesse de progression vers la cirrhose par rapport à des personnes mono-infectées par le VHB.

Une réactivation de la maladie VHB peut survenir même chez des sujets ayant des anticorps antiHBs et antiHBc.

Diagnostic d'infection par le VHB

Chez toute personne infectée par le VIH, il faut pratiquer une sérologie avec recherche d'Ag HBs, anticorps anti-HBs et d'anticorps anti-HBc.

Devant un test Ag HBs positif, une mesure de la réplication virale doit être effectuée (HBV – DNA).

L'atteinte hépatique est évaluée par une ponction biopsie hépatique et par une surveillance régulière échographique à la recherche de signes d'hypertension portale ou d'un hépatocarcinome.

Traitement de l'hépatite B au cours de la co-infection VIH – VHB

Aucun consensus n'existe aujourd'hui sur le traitement du VHB. Le critère histologique, les transaminases et la charge virale VHB sont les éléments qui sont pris en compte dans l'indication de ce traitement.

La suspension de la réplication virale B est très fréquemment garantie grâce à l'utilisation d'inhibiteurs nucléosidiques ou d'inhibiteurs nucléotidiques actifs à la fois sur le VHB et le VIH tels que la lamivudine, l'adéfovir, le ténofovir ou l'entécavir.

Molécules disponibles

Différentes molécules sont aujourd'hui efficace sur le VHB :

• l'interféron a une efficacité modeste sur la réplication du virus HBV. Son utilisation est limitée par sa tolérance;

• la lamivudine ou 3TC *(Épivir, Zeffix)* présente l'avantage de la simplicité d'utilisation, de son excellente tolérance et de son efficacité à la fois contre le VHB et le VIH. L'inconvénient majeur du 3TC est l'émergence de mutants résistants de l'ordre de 20 % par an avec plus de 80 % de patients résistants au 3TC à 4 ans de traitement. Cette résistance à la lamivudine se caractérise par une ascension de charge virale VHB et une augmentation des transaminases;

• l'adéfovir *(Hepsera)* a montré son efficacité sur des souches VHB devenues résistantes à la lamivudine;

• le ténofovir *(Viréad)*, molécule proche de l'adéfovir, est actif à la fois sur le VIH et le VHB;

• l'entécavir *(Baraclude)* vient d'être commercialisé en Europe et aux États-Unis dans l'indication VHB. Il est actif sur les souches résistantes à la lamivudine mais présente un taux non négligeable de résistance (15 % à 3 ans) sur les souches virales VHB déjà résistantes à la lamivudine.

Stratégies thérapeutiques

Quelle que soit la situation virologique des patients, il convient dans chacune des situations suivantes d'effectuer à intervalles réguliers une évaluation hépatique complète.

❒ Patient traité par une thérapeutique antirétrovirale anti-VIH (fig. 10.3)

Un nombre important de patients VIH positifs reçoivent de la lamivudine dans leur traitement antirétroviral.

Lorsque l'on observe une réplication du VHB sous lamivudine, l'attitude actuelle est de poursuivre avec cette molécule et d'y associer soit de l'adéfovir, soit du ténofovir. L'avantage de l'adéfovir est de ne pas sélectionner sur le VIH de mutant résistant, celui du ténofovir est d'être actif à la fois contre le VIH et le VHB.

Lorsqu'aucune réplication VHB n'est observée, l'attitude actuelle est de poursuivre la lamivudine sans associer systématiquement l'adéfovir ou le ténofovir.

Chez un patient co-infecté VIH – VHB débutant un traitement antirétroviral, une bithérapie par lamivudine (3TC) ou emtricitabine (FTC) et ténofovir (TDF) doit faire partie du régime thérapeutique.

❒ Patient ne nécessitant pas de traitement contre le VHB

En cas de faible réplication virale et de lésions histologiques minimes, il est possible d'envisager une surveillance régulière biologique, virologique et histologique.

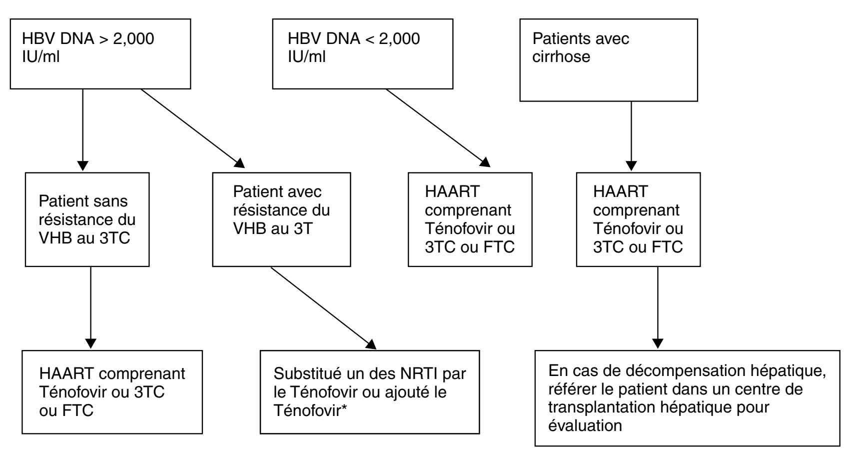


Fig. 10.3. *Prise en charge thérapeutique des patients HIV – HBV avec indication de traitement pour le VIH (CD4 + > 350/mm³) ou déjà sous HAART.*

❒ Patient ne nécessitant pas de traitement pour le VIH mais nécessitant un traitement contre le VHB (fig. 10.4)

Chez les patients co-infectés ne nécessitant qu'un traitement contre le VHB, la lamivudine ou le ténofovir en monothérapie sont déconseillés en raison du risque de développement de mutations de résistance du VIH.

L'adéfovir ou l'entécavir en monothérapie peuvent être conseillés sans risque d'induire des mutations de résistance du VIH.

L'attitude actuelle est d'introduire un traitement pour le VIH plus précocément (CD4 + > 350/mm³) comprenant 3TC ou FTC + témofovir.

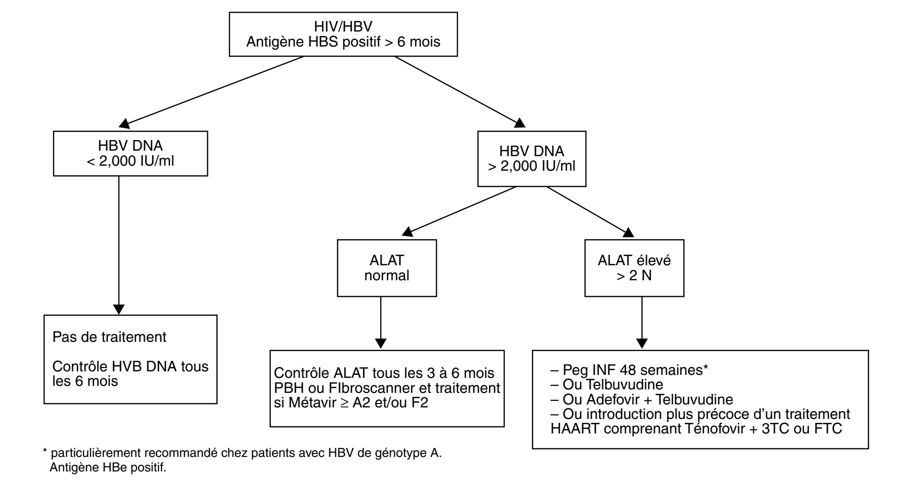


Fig. 10.4. *Prise en charge thérapeutique des patients HIV – HBV sans indication de traitement pour le VIH (CD4 + > 350/mm³).*

11 | GROSSESSE ET VIH

R. TUBIANA

Le désir de grossesse est de plus en plus exprimé par les femmes infectées par le VIH. Avec la réduction des taux de transmission dans les cohortes de femmes suivies spécifiquement (moins de 1 %) et l'amélioration du pronostic pour les femmes traitées par les antirétroviraux, ce sujet de la parentalité auparavant souvent occulté fait actuellement partie des questions régulièrement posées aux équipes de soins.

Le nombre de femmes enceintes infectées par le VIH et menant leur grossesse à terme est d'ailleurs en augmentation constante depuis la diffusion des trithérapies antirétrovirales. Ce nombre est passé d'environ 500 grossesses en 1992 à plus de 1700 en 2006 en France.

La prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH pose des problèmes de plus en plus complexes en termes d'évaluation du rapport bénéfices/risques des traitements pour la mère et pour l'enfant. Depuis mai 2001 en France, les couples dont l'un ou les deux partenaires sont infectés par le VIH ont accès aux techniques de reproduction médicalement assistée, dans des centres spécialisés, en dehors de protocoles de recherche. Cet accès permet une réduction du risque de transmission entre les futurs parents et la prise en charge des problèmes d'hypofertilité chez ces couples.

DÉPISTAGE

Le dispositif français de dépistage prénatal de l'infection VIH chez la femme enceinte repose sur un principe de proposition de test associé au dépistage des hépatites B et C et aux infections sexuellement transmissibles au couple par un médecin lors du premier examen prénatal ou prénuptial; le choix d'accepter ce test ou non est laissé à la femme et à son conjoint. En pratique, dans ce contexte particulier, l'acceptation du test est supérieure à 95 %, c'est la clé d'une prévention mère – enfant efficace.

En France, en 2006, un tiers des futures mères séropositives pour le VIH a été diagnostiqué lors de visites prénatales (31 % métropole et 41 % DOM-TOM, source : *Enquête périnatale française*).

Le problème du dépistage des futurs pères reste entier car trop peu sont proposés, alors que ce test permettrait outre la proposition de prise en charge individuelle, d'éviter à des femmes enceintes de s'infecter pendant la grossesse, ce qui est dramatique pour elles, et d'exposer leur fœtus aux risques majeurs liés à une primo-infection maternelle en cours de grossesse.

MOMENTS DE LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT (TME) : CIBLES DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Il est désormais bien établi que la transmission virale se produit :

- en fin de grossesse, dernier trimestre (5 %);
- au moment de la naissance (15 %);
- au cours de l'allaitement maternel (15 % environ).

En l'absence d'allaitement, environ 35 % des cas de transmission se produisent *in utero* au cours du troisième trimestre de grossesse. Près de 65 % des cas de transmission se produisent le jour de l'accouchement du fait surtout des échanges sanguins qui augmentent au cours du travail, mais aussi du fait du passage de l'enfant dans la filière génitale maternelle. L'objectif du traitement préventif est donc de réduire la réplication virale en fin de grossesse pour diminuer au maximum la quantité de virus présente dans le sang maternel et dans le compartiment génital au moment de l'accouchement. En cas de doute sur la suppression virale, la césarienne programmée (avant rupture des membranes) évite l'exposition liée aux contractions pendant le travail et le passage des voies génitales. De plus, la détection de virus dans les aspirations gastriques de plus de 30 % des nouveau-nés constitue un argument important pour poursuivre le traitement antirétroviral chez l'enfant après la naissance, réalisant ainsi un véritable traitement postexposition à l'infection.

RISQUE DE TME, FACTEURS PRÉDICTIFS

En l'absence d'intervention préventive, le taux de TME est de l'ordre de 20 à 35 % pour VIH1 et de 3 à 4 % pour VIH2.

Les facteurs influençant la TME sont :

- le statut VIH maternel c'est-à-dire le statut clinique, le déficit lymphocytaire CD4 et la charge virale plasmatique élevée; cependant des cas de TME ont été observés chez des femmes ayant une charge virale indétectable;
- l'existence d'un traitement antirétroviral efficace;
- des facteurs obstétricaux : durée de l'ouverture de l'œuf, complications infectieuses, manœuvres en urgence…;
- l'allaitement maternel.

MESURES PRÉVENTIVES

Traitement antirétroviral maternel

L'AZT en monothérapie a été le premier traitement évalué dans des études contrôlées; administré *per os* à la mère (débuté entre 14 et 34 semaines d'aménorrhée), en perfusion pendant le travail puis au nouveau-né pendant les 6 premières semaines de vie, il réduit le risque de TME de deux tiers. Le taux

de TME observé sous ce traitement préventif, en association à l'allaitement artificiel, est de l'ordre de 6 %. Plus le traitement antirétroviral est puissant à partir du troisième trimestre, moins le taux de transmission est élevé : avec une bithérapie de type AZT + 3TC, le taux de transmission est d'environ 1,6 % ; il est de moins de 1 % avec des trithérapies utilisant des inhibiteurs de protéase qui constituent actuellement le traitement de référence en France, quel que soit le statut immunovirologique maternel.

Traitement postnatal prophylactique du nouveau-né

Il est systématique (zidovudine pendant 4 semaines) et à intensifier si la mère n'a pas reçu un traitement suffisant ou si la charge virale maternelle reste élevée avant l'accouchement.

Mesures obstétricales

Mode d'accouchement

L'effet protecteur de la césarienne programmée (avant le travail et à membranes intactes) à la trente-huitième semaine d'aménorrhée a été parfaitement démontré, d'une part, chez des femmes ne recevant pas d'antirétroviraux, d'autre part, dans le cadre de la prophylaxie par AZT en monothérapie. En revanche, il n'est pas démontré lorsque la charge virale plasmatique maternelle est indétectable sous traitement au moment de l'accouchement, notamment lors de l'utilisation d'une multithérapie. De fait, l'utilisation de traitements antirétroviraux efficaces au bon moment permet à la majorité des patientes d'accoucher par voie basse, l'indication de césarienne étant uniquement obstétricale.

On ne retrouve plus cet effet protecteur de la césarienne par rapport à l'accouchement par voie basse si elle est effectuée en urgence au cours d'un accouchement, ce qui confirme l'importance de la réaliser avant le début du travail et la rupture des membranes.

Autres facteurs de risque obstétricaux

La prévention du risque de TME passe aussi par la prévention et/ou le traitement des infections cervico-vaginales et des MST, par la prévention des accouchements prématurés, de rupture prématurée des membranes et de chorio-amniotites bactériennes.

Allaitement

L'allaitement au sein augmente le risque global de transmission d'au moins 15 %, il est donc formellement contre-indiqué en France, quel que soit le traitement de la mère. Les effets du traitement antirétroviral maternel sur la charge virale dans le lait et donc sur la transmission sont en cours d'étude dans les pays en voie de développement, où l'allaitement artificiel est inaccessible à une majorité de couples mère – enfant.

TOXICITÉ DES ANTIRÉTROVIRAUX

Toxicité pour la mère

Analogues nucléosidiques et nucléotidiques (AN)

La toxicité mitochondriale due à ces analogues peut être responsable de neuropathie périphérique, de myosite, de pancréatite, de stéatose hépatique et d'acidose lactique. En raison d'un risque documenté, il est recommandé de ne pas prescrire l'association « D4T + ddI » *a fortiori* de façon prolongée, de surveiller cliniquement et biologiquement les femmes enceintes traitées par analogues nucléosidiques et d'arrêter le traitement en cas d'acidose lactique documentée.

Inhibiteurs non analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

On connaît les risques de toxidermie et d'hépatotoxicité liés au traitement par névirapine, notamment dans les premières semaines du traitement et en particulier chez les femmes. Ce risque est majoré si le taux de CD4 est > 350. Une grande prudence est donc recommandée si un traitement comportant la névirapine au long cours est initié pendant la grossesse, surtout si il s'agit uniquement d'un traitement prophylactique chez une femme sans indication pour elle même (> 350 CD4), les autres alternatives devant donc être privilégiées (IP).

Inhibiteurs de protéase (IP)

La grossesse est un facteur de risque de révélation d'une intolérance au glucose et d'un diabète. Les inhibiteurs de la protéase du VIH sont également incriminés dans les résistances à l'insuline et la révélation ou l'exacerbation d'un diabète et de problèmes cardiovasculaires thrombotiques. La surveillance de la glycémie et le monitoring cardiovasculaire doit donc être systématique si la patiente reçoit des IP pendant la grossesse.

Toxicité pour l'enfant

Analogues nucléosidiques et nucléotidiques (INTI)

La DDC est contre-indiquée pour risque de fœtopathie.

Le suivi à long terme des enfants exposés à l'AZT a été étudié dans deux cohortes américaines et n'a pas identifié de risque particulier de tumeurs, ce avec un recul atteignant maintenant 7 ans.

Des études menées en France ont permis d'identifier désormais plus d'une vingtaine d'observations de dysfonction mitochondriale chez des enfants non infectés dont la mère avait reçu des INTI. La plupart des enfants atteints ont des symptômes neurologiques d'intensité variable, centrés sur un retard cognitif, des anomalies motrices et souvent des convulsions. L'incidence à

18 mois est de 0,3 % pour les enfants exposés à une monothérapie d'AZT et de près de 1 % pour les enfants exposés à une association de 2 AN (majoritairement l'association AZT + 3TC).

Pour le ténofovir actuellement très prescrit dans les combinaisons thérapeutiques, le risque de toxicité rénale et de troubles de l'ossification pour le nouveau-né ne sont pas écartés à ce jour et l'exposition prolongée pendant la grossesse doit donc être discutée quand des alternatives existent.

Inhibiteurs non analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Les données de tolérance de la névirapine en dose unique à l'accouchement et à la naissance permettent de conclure à la bonne tolérance d'un tel schéma thérapeutique.

L'éfavirenz, en raison de sa tératogénicité démontrée chez les primates à des concentrations plasmatiques proches de celles retrouvées chez l'homme aux doses thérapeutiques, est contre-indiqué au cours de la grossesse, au moins pendant la période d'embryogenèse (0 à 3 mois).

Inhibiteurs de protéase

Le risque plus élevé de prématurité dû aux IP signalé dans une cohorte européenne n'est pas retrouvé dans les cohortes américaines et françaises. Il n'y a pas d'évidence d'augmentation des anomalies congénitales chez les enfants exposés *in utero* aux IP dans les différentes cohortes ou registres. Les données issues de cohortes ou d'études thérapeutiques sont analysées en permanence pour conclure sur ces points.

INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL ET CHOIX DU MODE D'ACCOUCHEMENT POUR LA PRÉVENTION DU RISQUE DE TME

Traitement antirétroviral

Son objectif, chez la femme enceinte, est triple :

- diminuer le risque de TME. L'objectif du traitement antirétroviral est d'obtenir la réduction maximale de la réplication virale et du nombre de particules virales libres présentes dans les différents liquides biologiques, en particulier au dernier trimestre et à l'accouchement;
- assurer un traitement optimal pour la mère, s'il existe une indication pour elle-même;
- limiter le risque de toxicité des antirétroviraux pour l'enfant, ce d'autant que l'exposition à ces médicaments concerne dans 98 % des cas des enfants qui ne seront pas infectés.

L'indication et le choix des antirétroviraux doivent être discutés en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque, en termes de leur efficacité pour la prévention de la TME du VIH, de leur embryofœtotoxicité potentielle, du risque de progression de la maladie VIH chez la mère, de son adhésion potentielle au traitement et du contexte obstétrical.

Ce traitement ne doit jamais être décidé dans l'urgence mais après une information de la femme, si possible avec le futur père, en collaboration étroite entre le spécialiste du VIH, l'obstétricien et le pédiatre.

Cas de la femme enceinte non traitée par antirétroviraux

Les nouvelles recommandations françaises (rapport 2008) mettent en avant les éléments suivants :

• le traitement antirétroviral préventif de TME est systématique et débuté à partir du deuxième trimestre afin de limiter la durée d'exposition du fœtus;

• le bénéfice des multithérapies antirétrovirales (par l'association « 2 IN + 1 IP ») en termes de réduction de la charge virale maternelle, dont on connaît la corrélation au taux de TME, doit être contrebalancé par le risque de toxicité pour l'enfant;

• le taux de transmission atteint 0,3 % chez des femmes traitées et dont la CV est indétectable à l'accouchement;

• les causes d'échec pour les femmes ayant eu accès au traitement sont une charge virale maternelle non contrôlée et une durée trop brève de traitement (< 12 semaines);

• la vigilance doit être maximale pour les molécules récentes;

• dans tous les cas, la mère et le père doivent être informés des incertitudes concernant la toxicité potentielle des antirétroviraux et des raisons du choix proposé par l'équipe médicale.

❒ En l'absence d'indication maternelle

Les dernières recommandations (rapport 2008) indiquent que chez une femme enceinte asymptomatique ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm^3, la trithérapie est recommandée à la fin du deuxième trimestre, dès 26 semaines d'aménorrhée et dès le début du deuxième trimestre, si un risque de prématurité est identifié.

❒ En cas d'indication maternelle au moment de la grossesse

Une trithérapie antirérovirale, comportant 2 IN et 1 IP, est recommandée dès que possible. Elle associe les molécules recommandées chez l'adulte, en privilégiant l'AZT et en proscrivant le ddC, l'éfavirenz et la combinaison d4T-ddI; elle est initiée si possible après la 10e – 12e semaine d'aménorrhée. L'association de 3 IN est déconseillée compte tenu du risque de toxicité mitochondriale additive.

Cas de la femme enceinte ayant débuté sa grossesse sous traitement antirétroviral

Il s'agit d'une situation de plus en plus fréquente.

Deux situations sont à considérer, en fonction de la réponse au traitement en cours :

• le traitement est efficace et bien toléré. Si les résultats immunovirologiques sont satisfaisants et stables (CD4 > 350/mm^3 et charge virale plasmatique indétectable soit < 50 copies/mL), il n'est pas justifié de modifier le traitement sauf s'il comporte des médicaments contre-indiqués : éfavirenz, zalcitabine, association d4T – ddI ;

• le traitement est inefficace. Si les résultats virologiques ne sont pas satisfaisants (charge virale plasmatique détectable soit > 50 copies/mL), une modification du traitement est souhaitable avant le troisième trimestre après avoir vérifié la bonne observance. Un nouveau traitement est choisi, en fonction de l'histoire thérapeutique, des antécédents d'intolérance, de l'observance en s'aidant des résultats des tests de résistance génotypique. En cas de multirésistance, la patiente doit être adressée à un centre spécialisé pour introduction et surveillance d'un traitement adapté aux résistances et aux conditions de la grossesse.

Cas de la femme enceinte non suivie et non traitée dont le diagnostic d'infection par le VIH peut être tardif

Un test rapide doit permettre le dépistage de l'infection; ce test doit être si possible confirmé par un deuxième prélèvement par un test de dépistage classique. Plusieurs essais menés dans les pays en voie de développement démontrent l'efficacité de traitements préventifs courts applicables dans ces situations.

En cas de prise en charge tardive, après le huitième mois mais avant le début du travail, une trithérapie associant 2 IN et 1 IP, est recommandée et ce, afin de réduire au mieux la charge virale maternelle. Cette trithérapie doit être associée à une césarienne programmée et/ou à la névirapine en monodose chez la mère et le nouveau-né. Cette attitude est basée sur le délai nécessaire pour rendre une CV plasmatique indetectable, le temps manque souvent pour évaluer le charge virale de la mère avant l'accouchement. Cette situation s'intègre souvent dans un contexte de grande précarité sociale et/ou psychologique et peut requérir le recours à des modalités de prise en charge inhabituelle (hospitalisation, hospitalisation à domicile) permettant d'assurer le traitement préventif de TME.

En cas de prise en charge très tardive, après le début du travail, une perfusion d'AZT est recommandée, associée à un traitement par névirapine en monodose à la mère et à l'enfant. La prophylaxie postnatale de l'enfant est renforcée (multithérapie) et rallongée à 6 semaines.

En l'absence de traitement par AZT et névirapine de la mère pendant le travail, ou si la dose de névirapine est donnée moins d'une heure avant l'accouchement, un traitement par AZT/3TC est recommandé chez l'enfant en

association à la névirapine dont la première dose doit être administrée tout de suite après la naissance et renouvelée au troisième jour de vie.

Dans tous les cas lorsque la prise en charge de la mère n'a pas été optimale, il est conseillé de renforcer la prophylaxie postnatale chez l'enfant.

Choix du mode d'accouchement

Une césarienne programmée est recommandée lorsque la charge virale maternelle est détectable (> 50 copies/mL) en fin de grossesse.

Lorsque la charge virale est indétectable, il n'y a pas d'indication à la césarienne si les conditions obstétricales sont favorables et si il n'y a pas de doute sur l'observance de la mère, car le risque de transmission intra-partum est faible.

La césarienne programmée est systématiquement proposée en cas de traitement préventif par AZT en monothérapie.

Chez une femme qui est admise à une phase avancée du travail, après rupture des membranes, il n'y a pas d'indication prophylactique de césarienne en urgence.

La césarienne non programmée ne présente aucun avantage par rapport à la voie basse en termes de transmission du VIH.

Diagnostic chez le nouveau-né

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du virus par PCR, car les anticorps maternels persistent jusqu'à l'âge de 18 mois environ. Le diagnostic d'infection par le VIH repose sur deux PCR ADN ou ARN positives sur deux prélèvements différents. En France, les prélèvements se font à la naissance (infection en pré-partum si positif) à 1 mois, 3 mois et 6 mois… Un prélèvement positif doit être contrôlé sans attendre. Par ailleurs, si l'enfant est sous traitement, la PCR négative n'est pas contributive et il faut deux prélèvements négatifs après arrêt du traitement pour conclure (M2, M3 ou M6, par exemple). La sérologie à 18 – 24 mois permet de clore le dossier de suivi de l'enfant.

Aide médicale à la procréation

En France, certains centres ont constitué des équipes multidisciplinaires permettant aux couples séro-différents ou concordants pour le VIH et/ou le VHC de consulter dans le cadre d'une aide médicale à la procréation. Les conditions sont assez strictes et répondent à la fois aux critères de l'AMP en France (2 ans de vie commune, sécurité sociale) et à des critères spécifiques d'évaluation et de stabilité des infections en cause. Les indications sont à la fois la protection des conjoints et des enfants à naître au plan de la transmission virale, mais également le traitement des infertilités.

Pour les hommes infectés, le bilan est infectieux (VIH et VHC) et de fertilité (spermogramme et culture) puis si les critères sont compatibles, un prélève-

ment de sperme est analysé et techniqué (lavage et sélection) pour recueillir des spermatozoïdes sous formes de paillettes congelées après vérification de leur innocuité virologique. Ces paillettes sont ensuite utilisées pour la fécondation, la technique utilisée est décidée suivant les critères féminins et masculins de fertilité. Actuellement, toutes les techniques sont autorisées : insémination intra-utérine, fécondation *in vitro* et ICSI (*intra-cytoplasmic sperm injection* ou micro-injection).

Pour les femmes infectées, on insiste sur le suivi de la grossesse future, la nécessité de traiter la mère et l'enfant et sur l'absence de risque nul de transmission. L'implication des équipes spécialisées dans la biologie de la reproduction et la gynécologie spécialisée, au côté des infectiologues, hépatologues et psychiatres/psychologues ont permis des résultats variant entre 25 et 60 % de couples bénéficiant d'une technique d'AMP et ayant des enfants par cette prise en charge suivant les indications et les situations de chaque couple. Il est facile de comprendre que les résultats sont meilleurs lorsqu'il n'y a pas de problème de fertilité associé à l'infection virale; ceci pour l'homme ou la femme indifféremment. On note que trop souvent les couples arrivent trop tard (l'âge de la femme est très lié aux résultats) ou sont mal informés et de ce fait ne peuvent bénéficier de ces prises en charge très particulières. Un effort d'information et d'orientation doit permettre d'éviter ces situations frustrantes pour les couples demandeurs.

CONCLUSION

La prise en charge de la grossesse chez une femme infectée par le VIH a pour but de protéger la mère et d'éviter la transmission du VIH à l'enfant. Cette surveillance doit être multidisciplinaire, médicale (infectieuse, obstétricale, pédiatrique), immunovirologique, psychologique et sociale. Elle débute au dépistage et se termine par la surveillance de l'enfant jusqu'à l'âge de 2-3 ans afin de s'assurer de l'absence d'infection et ensuite de troubles liés aux traitements reçus. Actuellement, dans les pays développés avec accès aux ARV, le suivi maternel a pour objectif un contrôle maximal de la charge virale à partir du troisième trimestre de grossesse et pendant l'accouchement, ceci en utilisant les thérapeutiques et les outils de surveillance adaptés. Le traitement de l'enfant dès la naissance est prophylactique, il correspond à un traitement postexposition (accouchement) et dure 4 à 6 semaines. En cas de difficulté ou de doute sur ce contrôle virologique, la césarienne programmée et un renforcement du traitement préventif du nouveau-né sont indiqués. Ce type de surveillance multidisciplinaire permet d'obtenir des taux de transmission de moins de 1 % en l'absence d'allaitement. De nombreux travaux sont en cours pour mieux comprendre certaines toxicités médicamenteuses et pour mieux utiliser la pharmacopée en préservant l'efficacité et en réduisant les risques potentiels des thérapeutiques antirétrovirales.

12 ENFANT INFECTÉ PAR LE VIH

C. DOLLFUS

ÉPIDÉMIOLOGIE

Épidémiologie dans le monde

Les dernières données de l'ONUSIDA en 2006 permettent d'estimer à 2,3 millions le nombre d'enfants dans le monde vivant avec le VIH/sida. En 2003, 700 000 enfants ont été nouvellement infectés et 500 000 sont décédés.

Ces cas sont répartis très inégalement à travers le monde. Alors qu'en 2003, moins de 500 nouveaux cas ont été répertoriés en Europe Occidentale comme en Amérique du Nord, on estime qu'environ 1 000 nouveaux cas sont apparus en Europe de l'Est et en Asie centrale, 5000 – 9000 cas dans les Caraïbes, 10 000 cas en Amérique latine, 10 000 cas en Afrique du Nord et au Moyen-Orient, près de 50 000 cas en Asie du Sud et du Sud-Est et plus de 500 000 cas en Afrique subsaharienne.

Le nombre d'enfants de moins de 15 ans vivant avec le VIH/sida est estimé à 4000 en Europe de l'Ouest et à plus de 2 millions en Afrique subsaharienne.

En ce qui concerne les décès liés au sida, la situation est encore plus criante : moins de 100 décès par an en Europe contre 400 000 à 500 000 en Afrique.

Si l'accès au traitement antirétroviral s'est élargi aux enfants dans le monde, il reste encore trop limité et trop tardif.

Épidémiologie en France

En France, environ 900 cas cumulés de sida pédiatrique ont été recensés depuis le début de l'épidémie, ce qui représente à peu près 1,5 % de l'ensemble des cas. Il y a environ 10 nouveaux cas d'évolution vers le sida enregistrés par an en France chez l'enfant.

La plupart des enfants infectés par le VIH, dont le nombre est estimé à environ 1 500 patients, sont suivis dans un nombre assez restreint de centres hospitaliers.

L'espérance de vie sous traitement et suivi adaptés s'est transformée au fil des années chez l'enfant comme chez l'adulte. Les premiers enfants suivis dès la fin des années 1980 atteignent l'âge adulte avec une qualité de vie satisfaisante. L'âge médian des enfants suivis dépasse 10 ans. Les données de la cohorte nationale EPF (enquête périnatale française) montrent que sur

568 enfants inclus depuis 1986, un peu plus d'une centaine sont décédés, essentiellement avant 1996, 207 sont adolescents, dont 56 ont plus de 18 ans.

Les données de l'InVS recensent 323 infections à VIH récemment diagnostiquées en France entre 2003 et 2005 chez des personnes de moins de 20 ans dont plus de 75 % (237 cas) entre 15 et 19 ans, liés à une transmission presque exclusivement sexuelle et 45 cas d'enfants de moins de 4 ans.

Ces chiffres témoignent du faible nombre actuel des contaminations néonatales et de la longévité des enfants pris en charge.

Par ailleurs, s'ajoutent chaque année des enfants nouvellement diagnostiqués à des âges variés, issus de pays de forte endémie.

TRANSMISSION MÈRE – ENFANT

L'infection de l'enfant résulte majoritairement de la transmission maternofœtale lors de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement si la mère est séropositive. Les autres modes de contamination, sexuelle, par la transfusion ou l'utilisation d'instruments souillés sont beaucoup plus rares. Aucune contamination « horizontale » d'enfant à enfant par griffure, léchage, morsure, partage d'objets de vie courante n'a jamais été observée.

Grâce aux progrès majeurs réalisés ces dix dernières années dans les pays développés la prise en charge adaptée des femmes enceintes séropositives et du nouveau-né (traitement de la mère puis notamment prophylactique de l'enfant pendant 6 semaines) a permis de faire passer le taux de transmission maternofœtale de 25 % à moins de 2 %.

ENFANTS NON CONTAMINÉS

Il naît en France par an environ 1 500 bébés de mère séropositive par an (chiffre en augmentation régulière depuis plusieurs années) dont dix à trente s'avèreront infectés. Les enfants nés de mère séropositive mais non infectés, de plus en plus nombreux, que l'on nomme parfois enfants « concernés » par le VIH, sont mal connus de tous les systèmes de santé du fait du caractère tabou de la séropositivité parentale.

Bien que non infectés, ils justifient d'un suivi à long terme compte tenu des inconnues actuelles sur les risques potentiels du traitement prophylactique auquel ils ont été exposés *in utero* et en période néonatale. L'incorporation génomique de l'AZT peut, au moins sur un plan scientifique théorique, faire craindre une toxicité à long terme, carcinogénicité ou risque neurologique. L'effet des nouvelles associations thérapeutiques actuellement utilisées n'est pas connu au long cours.

Sur un plan psychologique, des difficultés peuvent résulter du stress que constitue la maladie parentale, des secrets familiaux toujours présents et de la modification des rapports physiques des parents avec leur enfant non contaminé. En effet, des études ont montré que les parents séropositifs embrassaient

moins volontiers et prenaient moins dans les bras leurs enfants, attitudes principalement justifiées par la crainte de les contaminer.

DIAGNOSTIC DE L'INFECTION À VIH CHEZ L'ENFANT

Chez l'enfant de plus de 2 ans, comme pour l'adulte, le diagnostic d'une infection à VIH est révélé par deux tests sérologiques : un test ELISA positif qui doit ensuite être confirmé par un Western Blot.

En revanche, chez le nourrisson, du fait du transfert passif transplacentaire des anticorps maternels, le diagnostic ne peut être basé sur des tests sérologiques qui sont constamment positifs chez le nouveau-né de mère séropositive. En effet, les anticorps maternels ne disparaissent que progressivement entre 12 et 24 mois.

On a donc recours à des tests virologiques : l'amplification d'ADN viral, à défaut d'ARN, par PCR ou la mesure de la virémie plasmatique (*cf.* chapitre 2, p. 13).

Le moment où l'éventuelle infection est identifiée dépend du moment où la contamination a eu lieu. Un test virologique positif datant de la première semaine de vie implique que la contamination est survenue *in utero*. Un prélèvement s'avérant positif chez un enfant de 1 à 3 mois, chez qui le premier prélèvement était négatif, témoigne d'une contamination à l'accouchement ou en post-partum.

Compte tenu de la qualité des techniques dont nous disposons, en l'absence d'allaitement maternel, on peut affirmer qu'un enfant pour lequel les tests virologiques effectués entre la naissance et 3 mois ont tous été négatifs n'est pas contaminé par le VIH.

En cas d'allaitement, situation contre-indiquée en France mais majoritaire dans les régions moins favorisées du monde, faute d'alternative acceptable, le risque de contamination est proportionnel à la durée de l'allaitement et évalué à 15 – 16 % pour 18 mois d'allaitement.

Dans le cadre du suivi d'un enfant né de mère séropositive connue et prise en charge, des bilans sont effectués à échéances régulières pour déceler aussi précocement que possible une éventuelle infection, dépister d'éventuels effets secondaires à court ou moyen terme en rapport avec le traitement prophylactique reçu.

La toxicité la plus fréquente est la toxicité hématologique attribuée à l'AZT, responsable d'anémie macrocytaire et/ou de neutropénie. Cette toxicité est rapidement réversible après l'arrêt du traitement prophylactique à 6 semaines et justifie une supplémentation par acide folique.

Des troubles neurologiques ont été documentés chez des enfants exposés et rapportés à une toxicité mitochondriale des analogues nucléosidiques. Leur fréquence est < 1 %.

ÉVALUATION IMMUNOVIROLOGIQUE

Il est important de prendre en compte la spécificité pédiatrique dans cette évaluation. Physiologiquement, le nombre de lymphocytes est très élevé chez le nourrisson et décroît avec l'âge pour atteindre les valeurs proches de l'adulte au-delà de 6 ans.

La proportion des lymphocytes CD4 au sein des lymphocytes totaux reste en revanche relativement constante quel que soit l'âge. On parle donc de déficit immunitaire sévère en dessous de 15 % de CD4 (soit moins de 750 CD4/mm^3 chez un enfant de moins de 18 mois, moins de 500 CD4/mm^3 entre 18 mois et 6 ans) et d'absence de déficit au-dessus de 25 % de CD4 (soit plus de 1500 CD4/mm^3 chez un nourrisson de moins de 18 mois, plus de 1000 CD4 entre 18 mois et 6 ans).

La mesure de la virémie plasmatique ou charge virale peut atteindre chez le nourrisson avant traitement des valeurs très élevées, de plusieurs millions de copies/mL, vraisemblablement en rapport avec la situation de primo-infection et l'immaturité immunitaire à cet âge de la vie.

ÉVOLUTION CLINIQUE

Principales formes cliniques

Deux formes cliniques majeures se distinguent tout en sachant que tous les intermédiaires peuvent exister. Un enfant pris en charge et traité est généralement asymptomatique et son examen clinique doit être normal.

Forme grave

Elle concernait avant l'accès à un traitement antirétroviral efficace entre 5 et 15 % des enfants. Plusieurs facteurs peuvent être en cause : un passage plus précoce du virus pendant la grossesse, une contamination par une quantité de virus importante, la virulence particulière de certaines souches virales. Cette forme survient avec une plus grande fréquence chez les enfants dont la mère présente un stade évolutif plus avancé de la maladie. Un certain nombre de paramètres cliniques et biologiques laissent prévoir la survenue d'une forme grave :

- une symptomatologie clinique précoce;
- une antigénémie p24 et/ou une coculture positive dans les premiers jours de vie;
- un taux de CD4 bas dès les premières évaluations;
- une charge virale très élevée.

Une co-infection par le CMV constitue un facteur aggravant.

Le tableau clinique réunit un certain nombre de symptômes qui vont en s'aggravant :

- des signes neurologiques qui regroupent :
  - des anomalies du tonus (hypotonie axiale et hypertonie périphérique),

- ➢ une microcéphalie acquise (le périmètre crânien n'augmente pas selon les abaques lors des consultations successives),
- ➢ une dyspraxie bucco-linguale qui se traduit par une incoordination de la succion et de la déglutition et entraîne des difficultés alimentaires majeures,
- ➢ un retard aux différentes acquisitions et, plus tard, une perte des acquis;

- l'apparition souvent précoce d'infections sévères ou d'infections opportunistes;
- des anomalies majeures du développement staturo-pondéral avec une prise de poids et de taille très médiocre au cours des consultations successives;
- une hépatosplénomégalie avec des adénopathies axillaires qui ont tendance à diminuer avec l'aggravation de la situation immunitaire;
- les signes biologiques témoignent également de la gravité de l'infection :
  - ➢ des anomalies de la NFS avec un taux d'hémoglobine souvent bas et une neutropénie, éléments souvent majorés par le traitement, une lymphopénie et une thrombopénie plus directement liées au VIH;
  - ➢ un taux bas des CD4 avec un rapport CD4/CD8 inférieur à 1;
  - ➢ une charge virale élevée difficile à réduire avec un traitement.

L'évolution initialement fatale en moins de 3 ou 4 ans a pu être transformée par l'instauration précoce de la multithérapie antirétrovirale.

Forme habituelle

Cette forme à évolution plus lente concernait 85 à 95 % des enfants, plus de 90 % des enfants porteurs de cette forme ayant une vie normale à l'âge de 8 ans.

Cliniquement en l'absence de traitement, 80 à 90 % des enfants vont présenter des symptômes dès les premiers mois de la vie essentiellement en rapport avec une hyperplasie lymphoïde diffuse :

- adénopathies;
- splénomégalie modérée plus souvent qu'une hépatomégalie;
- infiltration des glandes salivaires et en particulier de la parotide.

Manifestations cliniques observées chez l'enfant

Les manifestations cliniques peuvent se distinguer en deux groupes : celles qui sont en rapport avec le VIH lui-même et celles qui sont secondaires au déficit immunitaire, infections usuelles ou infections opportunistes, voire le développement de néoplasies; ces manifestations ne se voient plus qu'exceptionnellement chez les enfants traités. Il faut enfin évoquer les troubles métaboliques concernant notamment le métabolisme des graisses (lipodystrophies) observées chez l'adulte mais aussi chez l'enfant, en rapport avec les traitements actuels.

Manifestations cliniques liées au VIH

Si le tropisme particulier du VIH pour les lymphocytes CD4 et les macrophages est bien connu, la répartition du VIH dans les cellules de l'organisme

est ubiquitaire et peu d'organes sont indemnes. Cependant, certaines localisations se manifestent avec une plus grande fréquence.

❐ Manifestations pulmonaires

La **pneumonie interstitielle lymphoïde** (LIP) résulte de la prolifération du tissu lymphoïde dans l'interstitium pulmonaire et se traduit cliniquement par une tachypnée, des signes d'hypoxémie et, plus tard, un hippocratisme digital. À un stade précoce, le diagnostic est difficile et ne peut être évoqué que sur la radiographie du thorax retrouvant, en cas de LIP, un infiltrat réticulo-nodulaire diffus associé à des adénopathies hilaires. Le diagnostic peut être confirmé par le lavage broncho-alvéolaire qui montre une hypercellularité importante (> 4 fois la normale) faite en majorité de CD8 avec peu de polynucléaires. Longtemps la LIP a fait partie des événements définissant le sida, mais le pronostic des enfants porteurs de cette pathologie est très supérieur à celui de toutes les autres maladies définissant le sida et la révision de la classification du CDC en 1993 a exclu cette pathologie de la catégorie C.

❐ Manifestations cardiovasculaires

On les observe le plus souvent chez des enfants présentant un déficit immunitaire important. Ces manifestations peuvent relever de plusieurs mécanismes qu'il faut envisager avant de l'attribuer au VIH lui-même : complication d'un traitement par l'AZT, infection par un autre virus (rôle de l'EBV), carence nutritionnelle en particulier en sélénium. Ces manifestations sont d'abord détectées par une échographie qui permet d'observer une hypertrophie du ventricule gauche. L'expression majeure de l'atteinte cardiaque est la cardiomyopathie dilatée qui se traduit cliniquement par des signes d'insuffisance cardiaque; l'échographie révèle des anomalies à la fois de la morphologie (dilatation des cavités) et de la fonction du cœur avec en particulier une fraction de raccourcissement du ventricule gauche très diminuée. Le traitement tonicardiaque est en général efficace. Des altérations de l'élasticité artérielle ont récemment été mises en évidence chez l'enfant, traité ou non.

❐ Manifestations rénales

Les lésions glomérulaires sont possibles mais peu fréquentes.

❐ Manifestations digestives

Certaines diarrhées avec absence d'un agent pathogène semblent pouvoir être attribuées au VIH lui-même; il s'agit le plus souvent de diarrhées modérées sensibles aux traitements symptomatiques.

❐ Atteintes oculaires

Les atteintes oculaires et, en particulier, la microvasculopathie non infectieuse qui se traduit par des nodules cotonneux, semblent beaucoup moins fréquentes que chez l'adulte.

❒ Retards de croissance et retards pubertaires

Ces retards, comme les troubles de la minéralisation osseuse (ostéopénie), sont le plus souvent multifactoriels, intriqués en particulier avec les problèmes nutritionnels et l'importance de l'immunodépression.

❒ Anomalies hématologiques

Il s'agit de cytopénies auto-immunes à moelle riche portant essentiellement sur les plaquettes et à un moindre degré sur les polynucléaires. La thrombopénie peut avoir une expression clinique avec un syndrome hémorragique grave ; elle est le plus souvent sensible aux immunoglobulines polyvalentes. Le traitement antirétroviral l'améliore souvent. Une corticothérapie, voire une splénectomie, peut être exceptionnellement préconisée dans les formes graves et persistantes.

Dans les formes sévères d'infection, il peut exister une pancytopénie centrale qui répond favorablement au traitement antirétroviral.

Manifestations cliniques d'origine infectieuse

Il faut distinguer celles qui sont en rapport avec des agents pathogènes banaux et celles qui sont provoquées par des germes opportunistes.

❒ Infections à germes banaux

Il faut souligner, dans les premières années de vie, une fréquence nettement plus élevée d'infections habituelles chez l'enfant lors des premiers contacts en collectivité : les infections ORL et les gastro-entérites aiguës. Ces germes sont sensibles aux traitements habituels et l'évolution en est simple. Il est toutefois nécessaire de se méfier d'interactions potentielles entre les macrolides et plusieurs antiprotéases. De la même façon, les pneumopathies surviennent avec une plus grande fréquence, en particulier celles en rapport avec le pneumocoque ou *Haemophilus influenzae*. Certains enfants dont le statut immunitaire est déjà altéré peuvent faire des infections soit plus sévères, soit répétées, entravant leur scolarité.

Il convient de faire une place particulière à deux infections virales qui sans être opportunistes surviennent avec une fréquence particulière et traduisent souvent une aggravation de la situation immunitaire :

• la première se manifeste par des lésions cutanées en rapport avec des *Molluscum contagiosum* dues à une infection à pox-virus (20 % des enfants). Ces lésions, bien que pouvant être localisées sur toute la surface du corps, sont souvent observées au niveau du visage et des paupières. Elles nécessitent souvent leur exérèse du fait de leur extension ;

• l'autre infection est le zona. En effet la réactivation du VZV (virus de la varicelle et du zona) est beaucoup plus importante chez les enfants infectés par le VIH que dans la population générale. Il nécessite un traitement local complété par de l'aciclovir par voie générale. En revanche, bien que le risque de varicelle sévère avec des atteintes disséminées (pneumonie, encéphalite, pancréatite) soit plus

important chez ces enfants, ces manifestations demeurent très rares. On peut également observer des varicelles évoluant sur un mode chronique pouvant évoquer un prurigo.

Enfin, moins fréquente que chez l'adulte mais souvent rencontrée (5 %), la dermite séborrhéique se caractérise par un érythème et une desquamation des ailes du nez, des sourcils et du cuir chevelu. Cette infection semble en rapport avec le *Pityrosporum orbiculare* et répond très bien au traitement local par le kétoconazole *(Kétoderm)*. En France, même si les problèmes posés par la tuberculose sont moins préoccupants que dans les pays en voie de développement, il faut cependant l'évoquer devant des symptomatologies pulmonaires ou atypiques avec fièvre et altération de l'état général notamment chez les enfants arrivant de pays à forte endémie ; l'IDR peut être négative. Le traitement classique pose des problèmes d'interactions pharmacologiques notamment avec les antiprotéases.

❒ Infections opportunistes

La pneumocystose pulmonaire reste encore une circonstance possible de révélation d'infection à VIH chez le nourrisson en cas de séropositivité maternelle méconnue. Elle est rare chez les patients pris en charge grâce à l'amélioration immunitaire observée et l'efficacité de la prophylaxie par cotrimoxazole (*Bactrim*). Cette infection doit cependant être évoquée en cas de toux rebelle chez un patient fébrile, immunodéprimé. La radiographie du thorax peut être normale précocement pour ensuite évoluer vers un aspect d'infiltrat interstitiel à prédominance périhilaire qui peut confluer en des opacités alvéolaires aboutissant à des poumons blancs. Le diagnostic est confirmé par le lavage broncho-alvéolaire qui met en évidence la présence de *Pneumocystis jirovecii*. Les formes observées actuellement sont en rapport soit avec une mauvaise compliance à la prophylaxie, soit à des formes résistantes (cotrimoxazole).

Les infections opportunistes le plus souvent observées sont :

- les candidoses récidivantes et extensives d'abord buccale puis œsophagienne ;
- les infections à CMV responsables d'atteintes digestives (intestinales, hépatiques), pulmonaires et neurologiques (encéphalites ou polyradiculonévrites). Les lésions oculaires de rétinites à CMV semblent moins fréquentes que chez l'adulte.

Les infections à mycobactéries atypiques, causes de fièvre prolongée, de troubles digestifs et douleurs abdominales violentes, surviennent chez les enfants très immunodéprimés. Les infections à cryptosporidies doivent être recherchées devant toute diarrhée sévère rebelle au traitement.

Néoplasies

Les néoplasies sont beaucoup plus rares chez l'enfant que chez l'adulte, mais elles sont en augmentation du fait de l'avancée en âge des patients.

La *maladie de Kaposi* est exceptionnelle.

En revanche, la pathologie lymphomateuse est en augmentation croissante : il s'agit de lymphome non hodgkinien de type B ou de maladie de Hodgkin où le virus d'Epstein-Barr joue un rôle important. Ces lymphomes peuvent concerner

souvent des sites extraganglionnaires, particulièrement le système nerveux central. Ces cancers justifient des traitements chimiothérapiques appropriés. Leur chimiosensibilité est identique à celles des patients séronégatifs et le taux de complication n'apparaît pas supérieur. La chimiothérapie ne favorise pas la réplication virale; au décours du traitement, la restauration immunitaire reste possible, elle peut être freinée par la corticothérapie ou par la radiothérapie.

Anomalies métaboliques : le syndrome lipodystrophique

Ce syndrome peut associer ou non des anomalies morphologiques (lipoatrophie du visage ou des membres, excès de graisse au niveau du tronc, de l'abdomen et de la nuque, hypertrophie mammaire) à des troubles métaboliques (insulinorésistance, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie). Différentes molécules antirétrovirales participent à l'émergence de cette pathologie notamment la stavudine; des données pédiatriques font état de 25 à 30 % d'anomalies morphologiques et de 20 % d'hypercholestérolémies parmi les enfants traités par trithérapie avec antiprotéases. Un suivi attentif avec éventuelle modification thérapeutique précoce peut en limiter la survenue.

Classification pédiatrique du CDC d'Atlanta

Cette classification tient compte de la situation clinique et du statut immunitaire de l'enfant évalué sur le taux de CD4.

L'évaluation clinique comporte les quatre catégories suivantes :

- N = asymptomatique;
- A = symptomatologie mineure;
- B = symptomatologie modérée;
- C = symptomatologie sévère (catégorie définissant le sida).

L'état immunologique est coté de 1 à 3 (déficit immunitaire absent, modéré, sévère).

TRAITEMENTS

Traitement antirétroviral

Comme pour l'adulte, un traitement mis en route chez l'enfant est en principe un traitement à vie (*cf.* annexes 12.1 et 12.2).

Dans le cas du nourrisson, l'utilisation précoce de molécules diffusant bien dans le système nerveux central a démontré le bénéfice escompté de diminution du risque d'évolution vers une forme sévère et de survenue d'encéphalopathie. Il est à ce jour recommandé de mettre en place rapidement, dès que la contamination est affirmée de façon certaine par deux tests différents positifs, un traitement antirétroviral puissant (tri- ou quadrithérapie) associé systématiquement à une prophylaxie de la pneumocystose par le cotrimoxazole (*Bactrim*).

Chez l'enfant plus grand, on prend en compte le pourcentage et la valeur absolue des lymphocytes CD4, éventuellement leur pente de décroissance, le niveau de la charge virale et la symptomatologie clinique pour décider de la mise en route du traitement antirétroviral.

Il est important de s'assurer d'une observance optimale dès le début du traitement, ce qui sous-entend l'information des parents et celle de l'enfant adaptée à son âge, la connaissance des contraintes matérielles existantes et générées par le traitement, les problèmes galéniques spécifiques.

En pratique, chez l'enfant, la taille et le goût des médicaments apparaissent plus déterminants pour une observance de qualité que le nombre de comprimés.

La plupart des traitements peuvent être administrés en deux prises par jour, ce qui supprime la question de l'administration du traitement dans le cadre scolaire. Les stratégies thérapeutiques sont essentiellement extrapolées des connaissances acquises chez l'adulte.

Les formulations pédiatriques ne sont pas toujours réellement adaptées à l'enfant, notamment en ce qui concerne les antiprotéases où le fait de disposer d'un produit en poudre ou liquide n'est pas synonyme de buvable.

La pharmacocinétique des antirétroviraux chez l'enfant est très différente de celle de l'adulte et différente à plusieurs âges de la vie (première semaine, premier mois de vie, avant 2 ans, avant ou après la puberté…), ce qui n'est généralement pas clairement notifié dans les recommandations standard de prescription. Les doses sont proportionnellement d'autant plus élevées que l'enfant est plus jeune. On peut maintenant s'aider de dosages plasmatiques pour s'assurer que la posologie prescrite est réellement adaptée; il est ensuite indispensable d'adapter ces posologies à la croissance staturo-pondérale de l'enfant.

Prophylaxies

Contre la pneumocystose

Elle repose sur l'administration de cotrimoxazole (*Bactrim*) à la dose recommandée de 20 mg/kg de sulfaméthoxazole en une prise par jour. Dès l'âge d'un mois, elle peut être proposée chez les enfants nés de mère séropositive pour le VIH à haut risque de contamination. Cette prophylaxie est maintenue chez les enfants contaminés et interrompue en cas de certitude de non contamination. Le CDC propose que ce traitement soit modulé au-delà de l'âge de 1 an selon le taux de CD4, le réservant pour les enfants avec un déficit immunitaire classe 3. En ce qui nous concerne, nous poursuivons cette prophylaxie systématiquement pendant plusieurs années chez les enfants contaminés; il apparaît en effet clairement que le cotrimoxazole apporte en complément de son activité préventive vis-à-vis de la pneumocystose une prévention contre la toxoplasmose et une prévention contre les infections bénignes fréquentes du jeune enfant, infections qui contribuent à aggraver la situation immunitaire. Chez les enfants qui sont intolérants au cotrimoxazole et qui ont un déficit immunitaire sévère (classe 3), une alternative peut être proposée soit par

l'utilisation d'aérosols de pentamidine *(Pentacarinat)* (300 mg toutes les 4 semaines) possible chez l'enfant à partir de 4 ou 5 ans, soit par la pentamidine IV (4 mg/kg toutes les 4 semaines) (exceptionnel).

Contre la toxoplasmose

La meilleure prophylaxie primaire contre la toxoplasmose réside dans les conseils diététiques qu'il faut donner à la famille, à savoir : consommer toutes les viandes bien cuites et éviter les crudités. Ces dispositions peuvent être renforcées par des mesures d'éviction des chats au domicile. Chez les enfants avec un déficit immunitaire classe 3, le cotrimoxazole aux doses mentionnées ci-dessus est efficace.

Contre les épisodes infectieux récidivants

Les immunoglobulines polyvalentes IV sont utilisées en cas d'épisodes infectieux récidivants notamment les pneumopathies; elles ont cependant peu d'indications en présence d'un traitement par cotrimoxazole (*Bactrim*). La dose usuelle est de 400 mg/kg toutes les 4 semaines en IV lente sur 3 ou 4 heures.

Contre la tuberculose

Le traitement par l'isoniazide (10 – 15 mg/kg/j en une prise) est recommandé pendant 12 mois en cas de réaction cutanée à la tuberculine positive chez un enfant non vacciné par le BCG; en cas de contact avec une personne contaminée par *Mycobacterium tuberculosis*, le même traitement peut être prescrit mais est interrompu après 3 mois si l'IDR reste négative et que le déficit immunitaire n'est pas trop important pour masquer une positivité.

Vaccinations

Ces enfants infectés par le VIH doivent avoir le calendrier vaccinal demandé par la loi pour tous les enfants. Deux éléments méritent cependant réflexion : il apparaît clairement qu'au décours de toute vaccination, on observe une augmentation nette mais transitoire (quelques semaines) de la charge virale plasmatique. Il faut s'assurer que le traitement est pris avec une bonne compliance pendant la période des vaccinations pour minimiser la réplication virale. L'autre point concerne les enfants porteurs d'une forme sévère chez qui la vaccination est dangereuse et est d'ailleurs sans efficacité étant donné la faiblesse de leur réponse immunitaire. Chez ces enfants, la vaccination est contre-indiquée au moins temporairement.

Un problème persiste pour la vaccination des enfants porteurs de la forme usuelle de l'infection à VIH en ce qui concerne la pratique des vaccins vivants. Parmi eux, il convient de distinguer la vaccination par le ROR (Rougeole, Oreillons, Rubéole) et le BCG. La première vaccination, le ROR, est réalisée entre 10 et 18 mois et les virus vivants atténués administrés ne persistent pas dans l'organisme; il suffit de faire un bilan avant de pratiquer la vaccination

pour s'assurer de la bonne situation immunitaire de l'enfant. La situation est différente pour le BCG où la souche vaccinale persiste à l'intérieur de l'organisme (jusqu'à 10 ans). Ceci a conduit à une recommandation officielle contre-indiquant cette vaccination. Cette situation demande à être nuancée. D'une part, les données actuelles sur le risque de BCGite généralisée montrent que ce risque est modeste en l'absence de déficit immunitaire profond, néanmoins certaines manifestations localisées, voire généralisées, sont rapportées à l'occasion de la restauration immunitaire (syndrome de SRI). D'autre part, beaucoup d'enfants séropositifs vivent dans des conditions sociales défavorables, voyagent dans des pays à forte prévalence ou sont en contact plus fréquemment avec des personnes tuberculeuses. En pratique, on attend la confirmation d'absence d'infection par le VIH de l'enfant né de mère séropositive pour le vacciner. Pour l'enfant infecté, cette décision peut se réfléchir au cas par cas.

Enfin, il peut être utile de vacciner ces enfants contre le pneumocoque, le virus de l'hépatite B. Le vaccin contre l'HPV devrait être intéressant chez les adolescentes.

Nutrition

Les relations entre qualité de l'immunité et nutrition sont connues depuis longtemps. C'est donc une préoccupation constante chez ces enfants que de veiller à la qualité de leurs apports nutritionnels. Les causes de perturbation de ces apports sont multiples chez les enfants contaminés par le VIH et il convient de toujours faire une analyse précise de la situation avant de décider d'une conduite à tenir. Le problème peut être en rapport avec l'environnement (social ou familial), il peut aussi être lié à la pathologie.

Schématiquement l'aide nutritionnelle peut suivre deux étapes :

• simples conseils pour guider les parents en tenant compte des habitudes alimentaires de la famille;

• utilisation de suppléments prêts à l'emploi prescrits selon les goûts de l'enfant. Le recours à des techniques plus agressives, nutrition entérale à débit constant pendant la nuit, gastrostomie, voire nutrition parentérale totale, est devenu plus rare du fait de l'efficacité des thérapeutiques actuelles sur la croissance staturo-pondérale.

Le rôle respectif des mesures diététiques et de l'activité physique et sportive en cas de syndrome lipodystrophique n'est pas encore bien évalué.

PRISE EN CHARGE DE L'ENFANT ET DE SA FAMILLE

Prise en charge psychologique

Au plan psychologique, les problèmes vécus sont multiples, amplifiés par les dimensions de secret, tabou et discrimination.

Au moment de l'*annonce du diagnostic* du nourrisson (vers 3 mois) à ses parents peut se poser la question de la révélation par la mère de son propre diagnostic à son conjoint. Il est en effet certain qu'un père a le droit de connaître le diagnostic de son enfant, mais que la révélation de ce diagnostic identifie la pathologie de la mère.

L'*information de l'enfant lui-même* est délicate et évolutive dans le temps au fil de la maturation. S'il est parfois difficile d'obtenir l'assentiment des parents pour cette démarche, c'est un travail constant de l'accompagnement médical que de faire évoluer le ou les parents dans cette information vis-à-vis de l'enfant atteint mais aussi du reste de la fratrie.

Un nombre croissant d'enfants contaminés par voie maternofœtale entrent dans l'adolescence. L'adolescent séropositif va, plus qu'un autre, éprouver le sentiment de sa différence et chercher sa façon personnelle de s'imposer et de s'affirmer, partagé entre l'acceptation de son état qui implique une dépendance et la révolte totale qui libère tous les comportements à risque pour lui (arrêts intempestifs de traitement) et pour les autres (sexualité non protégée). Mais c'est également un moment où les questions d'identité, de filiation, se heurtent au silence des parents. De plus, la possibilité de se projeter dans l'avenir à travers les études et le fait de pouvoir ou non à son tour avoir des enfants se posent avec acuité.

Prise en charge sociale

Cette prise en charge est essentielle pour ces familles qui sont souvent en grande difficulté sociale dans un contexte de fragilité psychologique et de santé précaire. L'épidémiologie encore dominante en France fait que beaucoup de patients se trouvent parmi les exclus soit du fait de leur appartenance à une minorité, soit du fait de leur origine géographique, soit du fait du regard de la société à leur égard. Un des points essentiels du travail social est d'aider le patient à accéder aux prestations auxquelles il a droit. Ainsi tout enfant né de mère VIH positive affiliée à la Sécurité sociale bénéficie d'une prise en charge à 100 % dans les deux premières années de vie, quel que soit son propre statut par rapport à l'infection. Cette prise en charge est poursuivie pour les enfants contaminés.

Chez le plus grand enfant, il faut s'assurer de la qualité de son intégration sociale en particulier au niveau de l'école. Depuis juin 1992, une circulaire du ministère de l'Éducation nationale précise l'interdiction d'empêcher l'accès d'un établissement scolaire à un enfant infecté par le VIH et décrit les modalités de dispensation des médicaments pour les enfants porteurs d'une maladie chronique et les mesures d'hygiène universelles, notamment le port de gants pour tout contact direct avec du sang, blessures accidentelles… Selon cette circulaire, le choix est laissé aux parents d'informer ou non le médecin scolaire ou un membre de l'équipe pédagogique du diagnostic de l'enfant.

Les associations qui s'occupent des familles touchées par le VIH peuvent jouer un très grand rôle dans leur soutien psychologique et social. Il faut qu'une collaboration réelle s'établisse entre elles et l'équipe soignante dans le respect de la confidentialité de la part de tous les intervenants.

Annexe 12.1. *Médicaments antirétroviraux chez l'enfant (IN, INN)*

Médicaments	*Indications*	*Formes galéniques*	*Posologies – administration*	*Commentaires*
Épivir (lamivudine)	≥ 3 mois	– Comprimés à 150 mg – Solution buvable 10 mg/mL avec pipette de 10 mL	– < 3 mois : données limitées – 3 mois à 12 ans : 4 mg/kg × 2/j	
Rétrovir (zidovudine)	enfant	– Gélules 100 à 250 mg – Comprimés à 300 mg – Solution buvable 10 mg/mL	– < 3 mois : données limitées pour recommander une posologie – 3 mois – 12 ans : 360 à 480 $mg/m^2/j$ en 2 à 3 prises par jour	
Videx (didanosine)	≥ 3 mois	– Comprimés à 25, 50, 100, 150 et 200 mg – Gélules à 125, 200, 250 et 400 mg – Poudre pour solution orale 2 et 4 g (solution à 10 mg/mL)	– < 3 mois : données limitées – Adapter la posologie à la surface corporelle 200 $mg/m^2/j$ en 1 prise	– Reconstitution de la poudre difficile – Contraintes de jeûne 2 h avant et après les repas, difficiles à appliquer
Zerit (staduvine)	≥ 3 mois	– Gélules à 20, 30 et 40 mg – Poudre pour solution orale 1 mg/mL avec cuillère-mesure	– < 3 mois : données limitées – < 30 kg : 1 mg/kg × 2/j – > 30 kg : posologie adulte	En pratique : graduations insuffisantes de la cuillère-mesure
Ziagen (abacavir)	≥ 3 mois	– Comprimés à 300 mg – Solution buvable 20 mg/mL avec pipette de 10 mL	– < 3 mois : données limitées – 3 mois à 12 ans : 8 mg/kg × 2/j – > 12 ans : 300 mg × 2/j	
Viréad (ténofovir)	≥ 18 ans	Comprimés à 300 mg	1 cp × 1/j	Essais pédiatriques en cours
Combivir (lamivudine + zidovudine)	Adolescent > 12 ans	Comprimés à 150 + 300 mg	1 cp × 2/j	Utilisation envisagée chez l'enfant > 35 kg

▶

Annexe 12.1. *Médicaments antirétroviraux chez l'enfant (IN, INN)* (suite)

Médicaments	*Indications*	*Formes galéniques*	*Posologies – administration*	*Commentaires*
Sustiva (éfavirenz)	≥ 3 ans	– Gélules à 50, 100 et 200 mg – Solution buvable 30 mg/mL – Comprimés à 600 mg	– < 3 ans et/ou < 13 kg : absence de données – Pour les gélules selon le poids : 13 à 15 kg : 200 mg; 15 à 20 kg : 250 mg; 20 à 25 kg : 300 mg; 24 à 32,5 kg : 350 mg; 32,5 à 40 kg : 400 mg; ≥ 40 kg : 600 mg	Gélules de petite taille, pratiques pour l'usage pédiatrique Attention : biodisponibilité inférieure du sirop par rapport aux gélules
Viramune (névirapine)	≥ 2 mois	– Comprimés à 200 mg – Solution buvable 10 mg/mL avec seringue doseuse de 5 mL	– < 2 mois : données limitées – 2 mois à 8 ans : 7 mg/kg × 2/j – 8 à 16 ans : 4 mg/kg × 2/j	Demi-dose pendant les 14 premiers jours augmentée à dose normale en fonction de la tolérance

▶

Annexe 12.2. *Médicaments antirétroviraux chez l'enfant (IP)*

Médicaments	*Indications*	*Formes galéniques*	*Posologies – administration*	*Commentaires*
Agénérase (amprénavir)	≥ 4 ans	– Capsules molles à 50 et 150 mg – Solution buvable 15 mg/mL avec godet doseur de 20 mg	– < 4 ans : données insuffisantes : solution buvable contre-indiquée (présence de propylène glycol) – 4 à 12 ans : capsules 20 mg/kg × 2/j (max 2 400 mg/j) – Solution buvable : 17 mg/kg × 3/j (max 2 800 mg/j) – 12 à 18 ans : 1 200 mg × 2/j	– Solution buvable : - biodisponibilité plus faible que les capsules molles (donc posologie différentes) - présence de propylène glycol, association contre-indiquée avec le *Norvir* buvable et passer dès que possible aux capsules molles - mauvais goût – Capsules molles : trop grosses et trop nombreuses
Crixivan (indinavir)	≥ 4 ans	Gélules à 100, 200 et 400 mg	– < 4 ans : données limitées – 4 – 17 ans : adapter la posologie à la surface corporelle : 500 mg/m^2 × 3/j	– Utilisation pédiatrique difficile – Formes inadaptées aux enfants de moins de 4 ans – Risque accru de lithiases; pyuries asymptomatiques – Nécessité de prise à jeun et d'une hydratation abondante – Pas d'étude d'interaction
Invirase (saquinavir)	≥ 16 ans	– Gélules à 200 mg – Cprimé à 500 mg	< 16 ans : absence de données	Pas de formulation liquide

▼

Annexe 12.2. *Médicaments antirétroviraux chez l'enfant (IP)* (suite)

Médicaments	*Indications*	*Formes galéniques*	*Posologies – administration*	*Commentaires*
Kalétra (lopinavir + ritonavir)	≥ 2 ans	– Capsules molles à 133,3/33,3 mg – Solution buvable 80 mg + 20 mg/mL avec pipette graduée de 5 mL	– < 2 ans : données limitées – ≥ 2 ans : adapter la posologie à la surface corporelle : (230 + 57,5 mg/m²) × 2/j – en cas d'association à l'éfavirenz ou à la névirapine : (300 + 75 mg/m²) × 2/j	– Problème de goût de la solution buvable – Capsules grosses – Ne pas dépasser la dose « adulte » 400 mg/100 mg × 2/j
Norvir (ritonavir)	≥ 2 ans	– Capsules molles à 100 mg – Solution buvable à 80 mg/ml avec godet gradué de 7,5 mL – Comprimés à 200 mg/50 mg	Utilisation comme booster avec autres IP	– Solution buvable : très mauvais goût et 43 % d'éthanol utiliser seringue orale – Capsules molles très grosses
Viracept (nelfinavir) (actuellement commercialisation suspendue)	≥ 3 ans	– Comprimés à 250 mg – Comprimés enrobés à 250 mg – Poudre orale 50 mg/g avec cuillère-mesure de 1 g (blanche) et de 5 g (bleue)	– < 2 ans : 75 mg/kg × 2/j – 2 à 3 ans : 50 mg/kg × 2/j – 3 à 13 ans selon le poids : 30 mg/kg × 3/j ou 45 mg/kg × 2/j; sans dépasser la dose adulte (1 250 mg × 2/j)	– Poudre orale : contient de la phénylalanine; difficile à utiliser en pratique car volume de poudre important – Comprimés pelliculés : difficiles à faire fondre (mais possible)

13 VACCINATIONS CLASSIQUES ET INFECTION PAR LE VIH : VOYAGES ET INFECTION PAR LE VIH

J. GHOSN

VACCINATIONS CLASSIQUES CHEZ L'ADULTE INFECTÉ PAR LE VIH

Certaines infections sont plus fréquentes chez les sujets vivant avec le VIH, ainsi ces derniers doivent bénéficier d'une protection vaccinale quand elle est possible.

Quel que soit le niveau immunitaire, tout vaccin vivant atténué est contre-indiqué chez un sujet séropositif pour le VIH. De plus, quel que soit le vaccin, une vaccination n'est pas recommandée chez une personne séropositive pour le VIH ayant moins de 200 $CD4/mm^3$, essentiellement du fait d'une réponse vaccinale attendue plus faible dans un contexte d'immunodépression. Il faut éviter de réaliser une charge virale VIH dans les 2 semaines qui suivent une vaccination, la majorité des vaccins pouvant induire une augmentation transitoire et sans gravité de la charge virale VIH.

Vaccin BCG

Compte tenu du risque de maladie généralisée du fait qu'il s'agit d'un vaccin vivant atténué, le BCG est contre-indiqué chez les patients infectés par le VIH, adulte ou enfant et ce, quel que soit le niveau immunitaire. Cette contre-indication peut poser de réels problèmes pour les personnes infectées par le VIH, ayant une intradermoréaction à la tuberculine négative et exerçant des professions de santé ou étant au contact d'animaux. Un certificat de contre-indication au BCG peut leur être délivré.

Vaccins antitétanique et antidiphtérique

Le rappel de vaccination antitétanique et antidiphtérique peut être réalisé chez un patient séropositif pour le VIH ayant plus de 200 $CD4/mm^3$. En revanche, comme pour la population générale, il est préférable d'utiliser le vaccin antidiphtérique à faible valence.

Vaccin antipneumococcique

Le pneumocoque étant le premier agent responsable de pneumopathie bactérienne chez les sujets infectés par le VIH, il paraît légitime de recommander cette vaccination. Toutefois, des essais cliniques ont montré que l'efficacité de la vaccination par le vaccin polysaccharidique *Pneumo 23* est faible chez des patients ayant moins de 500 CD4/mm^3, et quasi nulle en dessous de 200 CD4/mm^3. De plus, ce vaccin n'induit pas de mémoire immunitaire. Dans l'état actuel des connaissances, la vaccination par *Pneumo 23* est recommandée chez les sujets séropositifs pour le VIH ayant plus de 200 CD4/mm^3 s'il existe un autre facteur de risque de pneumopathie identifié (tabagisme, bronchite chronique, sinusite chronique, asthme).

Il existe un autre vaccin antipneumococcique qui est conjugué à 7 valences et qui permet d'induire une réponse immunitaire mémoire. Son efficacité chez les patients séropositifs pour le VIH ayant un taux de CD4 compris entre 200 et 500/mm^3 a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique national. Cet essai a montré qu'une injection de vaccin conjugué, suivie à un mois d'un rappel par le vaccin polysaccharidique, permet d'augmenter significativement le pourcentage de répondeurs, l'intensité et l'étendue des réponses anticorps vis-à-vis des sérotypes du pneumocoque par rapport au vaccin polysaccharidique seul. À ce jour, le vaccin conjugué n'a pas l'AMM chez l'adulte.

Vaccin anti-Haemophilus influenzae b (HIB)

La fréquence des infections à *H. influenzae* est faible chez les patients séropositifs. De plus, une réponse vaccinale est obtenue dans moins de la moitié des cas et cette réponse est très corrélée au degré d'immunodépression. En conséquence, ce vaccin n'est pas recommandé chez l'adulte infecté par le VIH.

Vaccin antipoliomyélite

Le vaccin oral antipoliomyélite est formellement contre-indiqué chez les sujets infectés par le VIH du fait qu'il s'agit d'un vaccin vivant atténué. En revanche, il est parfaitement possible de vacciner les personnes infectées par le VIH et ayant plus de 200 CD4/mm^3 avec le vaccin antipoliomyélite injectable.

Vaccin anti-hépatite B

L'infection par le VHB est fréquente chez le patient infecté par le VIH parce que ces deux infections partagent les mêmes modes de contamination. Tout patient séropositif pour le VIH doit bénéficier d'un dépistage du VHB. Le vaccin anti-hépatite B est fortement recommandé chez les sujets infectés par le VIH qui ne sont pas immunisés et qui ont plus de 200 CD4/mm^3. Cependant, la réponse vaccinale reste inférieure par rapport à celle de la population générale, aussi est-il recommandé de contrôler le titre d'anticorps anti-HBs après vaccination.

Vaccin anti-grippal

La grippe n'est pas plus fréquente chez les personnes infectées par le VIH par rapport à la population générale. En revanche, elle est susceptible d'entraîner des manifestations plus prolongées ou de justifier une hospitalisation plus fréquemment que dans la population générale. La vaccination antigrippale annuelle est donc recommandée en cas d'infection par le VIH.

Vaccin combiné antirubéole, antirougeole et anti-ourlien

Il n'existe aucune donnée d'innocuité de ce vaccin combiné chez l'adulte infecté par le VIH. Ce vaccin n'est donc pas recommandé. En revanche, la vaccination combinée antirougeole, antirubéole et anti-ourlienne (ROR) est fréquemment pratiquée chez l'enfant infecté par le VIH.

INFECTION PAR LE VIH ET VOYAGES

Du fait de l'amélioration de la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH, celles-ci, quand elles sont asymptomatiques, peuvent être considérées comme des voyageurs habituels. En effet, les patients séropositifs pour le VIH ayant un taux de CD4 supérieur à $200/mm^3$ n'ont aucune contre-indication aux voyages. En dessous de 200 $CD4/mm^3$, les séjours sont possibles mais de durée courte (< 3 mois) et à condition de s'assurer que le pays d'accueil est capable de fournir des prestations de soins adéquates et que le voyageur dispose d'une assurance lui permettant de couvrir les frais élevés d'une éventuelle hospitalisation.

Formalités administratives

Même dans le contexte d'un séjour touristique, les conditions d'entrée des personnes séropositives pour le VIH sont restrictives dans certains pays (tableau 13.I). Il convient, quel que soit le pays où le patient désire se rendre, de rédiger un certificat en langue anglaise stipulant que son état de santé ne présente aucune contre-indication à un voyage, sans autre précision.

Médicaments antirétroviraux

L'ordonnance de traitement antirétroviral doit porter la mention : « délivrer quantité suffisante pour X jours en raison d'un séjour à l'étranger » pour toute durée de séjour supérieure à un mois. Le patient doit alors se rendre avec l'ordonnance à sa caisse d'assurance maladie pour y obtenir un accord. Cet accord permet à la pharmacie de délivrer la quantité suffisante de traitement. La durée maximale accordée par la caisse d'assurance maladie était jusqu'ici de 6 mois; une circulaire récente a prolongé cette durée à 12 mois. Il faut tenir compte des conditions de conservation pour certaines molécules (ritonavir).

Vaccinations

Les vaccins vivants de nature virale ou bactérienne sont contre-indiqués chez les patients séropositifs pour le VIH. Le tableau 13.II résume les recommandations vis-à-vis de différents vaccins.

Tableau 13.I. *VIH et voyages – formalités administratives*

Pays	*Formalités administratives*
Bulgarie, Géorgie, Kirghizstan, îles Marshall, Jordanie, Yémen, Tunisie	Un test de dépistage VIH est demandé aux personnes étrangères dont la durée du séjour est supérieure à un mois
Colombie	Les étrangers désirant s'établir momentanément ou définitivement en Colombie doivent présenter un certificat de test VIH négatif
États-Unis, Russie, Arménie, Bangladesh, Corée du Nord et du Sud, Irak*, Mongolie*, Ouzbékistan, Soudan	Les personnes séropositives pour le VIH ne sont pas autorisées à pénétrer sur le territoire
Chine, Fidji, Nouvelle-Zélande	Un test VIH est exigé pour tout séjour supérieur à 6 mois
Arabie Saoudite, Bahreïn, Bolivie, Brunei, Émirats arabes unis, Iran, Koweït, Lybie, Oman, Pakistan, Panama, Papouasie – Nouvelle-Guinée, Pologne, Qatar, Philippines, République dominicaine, Slovaquie	Pas de test exigé à l'entrée. Test exigé lors de la première demande ou lors du renouvellement du titre de séjour et du permis de travail
Saint-Vincent et les Grenadines, Salvador	Un test de dépistage du VIH est exigé de toute personne demandant un visa, même touristique
Cuba, Kazakhstan, Micronésie, Moldavie, Tadjikistan, Taïwan	Un test de dépistage du VIH est demandé aux personnes dont la durée de séjour dépasse 90 jours
Inde, Hongrie	Un test de dépistage du VIH est demandé aux personnes dont la durée de séjour dépasse un an
Canada, Égypte, Seychelles, Syrie, Thaïlande	Pas de restriction pour les séjours touristiques de courte durée. Le test VIH fait partie des examens obligatoires pour l'obtention d'un permis de travail et sa positivité entraîne un refus de délivrer un titre de séjour

* Test effectué à l'entrée dans le pays, il est recommandé d'apporter avec vous des aiguilles stériles.

Tableau 13.II. *Indications et contre-indications des vaccins*

Tétanos	*Recommandé*
Polio inactivé	Absence de contre-indication du vaccin injectable inactivé
Diphtérie	Peut être pratiqué si séjour en zone d'endémie
Méningo A + C	Possible en cas de séjour en zone d'endémie (Arabie Saoudite, Afrique intertropicale)
Hépatite B	Indiqué
Hépatite A	Indiqué en cas de voyage en zone d'endémie ou chez les personnes à risque (co-infection avec le VHC ou le VHB, homosexuels)
BCG	Contre-indiqué
Typhoïde	Possible en cas de séjour en zone d'endémie
Fièvre jaune	Obligatoire en zone d'endémie Attention : contre-indiqué si CD4 < $200/mm^3$
Grippe	Rappel annuel

Il n'existe aucune donnée fiable sur la tolérance et l'efficacité d'une vaccination chez les personnes vivant avec le VIH et dont le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à $200/mm^3$, aussi toute vaccination doit être évitée dans ce cas.

En cas de contre-indication formelle, il est préférable de délivrer au patient un certificat de contre-indication (article 79, alinéa 7 du règlement sanitaire international). Ce certificat n'équivaut pas à un laissez-passer et le voyageur peut être vacciné d'office à son arrivée ou renvoyé dans son pays d'origine, mais il semble que ceci se produise rarement. Un tel document est strictement confidentiel et ne peut être lu que par un médecin.

Prophylaxies

Le paludisme n'est pas plus fréquent chez les sujets séropositifs pour le VIH, mais il peut en revanche être plus grave. Il n'existe aucune contre-indication concernant la prophylaxie anti-palustre pour cette population.

La prophylaxie antibiotique de la diarrhée du voyageur n'est pas indiquée de façon systématique.

14 IMMUNOTHÉRAPIE ET RECHERCHE VACCINALE

B. AUTRAN

Les données récentes sur la physiopathologie de l'infection VIH montrent que, très tôt, dès la primo-infection et durant toute la phase de latence clinique, des altérations qualitatives du système immunitaire s'installent et évoluent vers un déficit immunitaire quantitatif sévère responsable des manifestations cliniques du sida. Ainsi, le déficit quantitatif des lymphocytes T CD4 lié à l'effet direct du virus et/ou à l'élimination des cellules infectées par le système immunitaire est précédé par l'existence d'anomalies fonctionnelles des lymphocytes T CD4, CD8, des monocytes et des macrophages.

Le système immunitaire est associé, en l'absence de tout traitement antirétroviral, à la réduction de plus de 3 $\log_{10}$, c'est-à-dire un facteur 1000, la réplication virale plasmatique lors de la primo-infection et de retarder la progression vers le déficit immunitaire pendant plusieurs années. Plusieurs éléments pourraient jouer un rôle dans le contrôle immunitaire précoce de cette infection :

• les anticorps neutralisants anti-VIH fréquemment observés mais peu efficace du fait de l'échappement viral. Leur rôle dans le contrôle de la réplication virale *in vivo* est cependant discuté ;

• plus vraisemblablement les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) détectés précocement lesquels détruisent les cellules infectées, non seulement au cours de la primo-infection mais aussi tout au long de l'évolution chronique de l'infection. Néanmoins, ces CTL semblent avoir une efficacité incomplète dans l'élimination du virus, peut-être en raison des capacités d'échappement du virus, de leur activation chronique et du déficit en lymphocytes CD4 auxilliaires.

Cette capacité du système immunitaire à contrôler, pendant de nombreuses années, la réplication virale en dehors de tout traitement médicamenteux est un argument fort en faveur du rôle essentiel de la réponse immunitaire anti-VIH dans le contrôle de la réplication virale pendant une très longue période malgré une multiplication virale intense. Le traitement efficace de l'infection par le VIH repose sur l'association de plusieurs molécules antirétrovirales. Dans la majorité des cas, ces traitements permettent de réduire la multiplication virale. Ceci se traduit par une amélioration significative de la qualité de vie et de la survie des patients. Malgré ces résultats, ces thérapeutiques antivirales ne permettent pas de rétablir un fonctionnement tout à fait normal du système immunitaire. De plus, l'apparition de résistances, les effets secon-

daires et la complexité de ces traitements incitent à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques de l'infection par le VIH.

Les objectifs théoriques d'une thérapeutique immunologique de l'infection VIH sont les suivants :

• la préservation du compartiment lymphocytaire T CD4;

• le maintien et/ou la stimulation d'une réponse immunitaire spécifique du VIH;

• la restauration et/ou la stimulation d'une réponse immunitaire vis-à-vis des agents pathogènes.

Sur le plan clinique, une immunothérapie de l'infection par le VIH peut participer à la suppression de la réplication virale et agir de manière synergique avec les antiviraux dans le contrôle de cette réplication en restaurant les réponses immunitaires spécifiques et non spécifiques. Enfin, le but ultime d'une stratégie d'immunothérapie peut être, par le renforcement de la réponse immunitaire spécifique, l'allégement et/ou l'interruption des traitements antirétroviraux en raison de leur toxicité sur le long terme.

INTERLEUKINE-2

L'interleukine-2 (IL-2) joue un rôle central dans la régulation de l'immunité cellulaire et humorale. Elle stimule l'activation et la prolifération des cellules T CD4 et CD8, l'activité cytotoxique des cellules T, augmente la production d'interféron γ, induit l'activation des cellules LAK natural killer (NK) ainsi que la différenciation des lymphocytes B en cellules productrices d'immunoglobulines. Elle prolonge la survie cellulaire et joue un rôle encore discuté sur la production thymique. De façon paradoxale, l'IL-2 est aussi un facteur important de mort cellulaire. Un déficit important des lymphocytes CD4 à produire de l'interleukine-2 apparaît précocement au cours de l'infection VIH.

Le rôle important de l'addition d'IL-2 a été suggéré, il y a plus de 20 ans, avec des études qui ont montré que l'activité cytotoxique dirigée contre le CMV et l'activité NK des lymphocytes de patients ayant un sida peut être restaurée en présence d'IL-2. Les études plus récentes suggèrent que l'IL-2 augmenterait la réponse proliférative des lymphocytes T CD4 chez les patients asymptomatiques aux mitogènes et aux antigènes, et stimulerait l'activité inhibitrice non cytotoxique des cellules T CD8 sur la réplication virale. Enfin, l'IL-2 inhibe la mort spontanée par apoptose ou médiée par la molécule Fas des cellules T des patients infectés par le VIH et amplifie la production de lymphocytes CD4 naïfs et mémoires.

L'interleukine-2 a été assez largement évaluée dans des essais cliniques tant en France qu'aux États-Unis chez les patients séropositifs pour le VIH dans des contextes allant de l'immunodépression importante aux stades plus précoces de la maladie associés dans la plupart des cas à des traitements antirétroviraux.

L'interleukine-2 s'utilise par voie sous-cutanée à des doses de 4,5 MUI par jour, par cycle de 5 jours. Les doses plus élevées (7,5 MUI × 2) s'accompagnent d'effets secondaires plus marqués et ne sont pas utilisées en pratique. Le traitement, en fonction de l'effet recherché et de la réponse obtenue, peut comporter de 4 à 8 cycles ; les cycles sont répétés toutes les 6 à 8 semaines.

Les données actuelles montrent que l'IL-2 entraîne une augmentation des lymphocytes CD4. Celle-ci est cependant proportionnelle au nombre des CD4 initiaux.

L'une des questions importantes a été d'évaluer la qualité des CD4 produits après stimulation par IL-2. Toutes les études suggèrent une fonctionnalité de ces lymphocytes équivalente aux lymphocytes produits au cours de la restauration immunitaire induite par les ARV.

Enfin la question déterminante, posée en particulier par les agences réglementaires des médicaments, est de savoir si l'administration de l'IL-2 peut se traduire par un bénéfice clinique en termes de réduction de décès et de survenue d'infection opportuniste par rapport aux approches thérapeutiques standard et ce, par le biais de l'augmentation des CD4 qu'elle induit. Deux très larges essais internationaux incluant plusieurs milliers de patients sont en cours.

D'autres approches font l'objet d'investigation dans des essais cliniques ; elles portent sur la possibilité de retarder la mise en route d'un traitement ARV en stimulant le nombre des lymphocytes CD4 ou sur la possibilité de prolonger plus longtemps l'arrêt thérapeutique.

Comme la plupart des cytokines, produits naturels, l'IL-2 s'accompagne quasi obligatoirement d'effets secondaires. Il s'agit essentiellement d'un syndrome pseudogrippal. On peut également observer : un rash cutané, une vasodilatation… Ces effets peuvent être assez facilement atténués par un traitement symptomatique approprié.

Les résultats des essais de phase III ne seront disponibles qu'en 2009 et l'IL-2 n'est pour l'instant pas accessible en pratique courante.

Une autre interleukine, l'IL-7, pourrait également représenter un apport thérapeutique intéressant par sa capacité à augmenter, non seulement les lymphocytes CD4 périphériques, mais également les lymphocytes CD8 et la population thymique. Des essais de phase I et II sont actuellement en cours.

VACCINATION THÉRAPEUTIQUE

Bases scientifiques de l'immunothérapie spécifique

Les raisons de l'intérêt porté à cette nouvelle approche d'immunothérapie spécifique tiennent aux limites des traitements antirétroviraux. En effet, si la véritable révolution thérapeutique apparue avec les associations d'antirétroviraux puissants permet un contrôle durable de la réplication du VIH et la correction du déficit immunitaire caractéristique de cette infection, ces traitements sont incapables d'éliminer l'infection et doivent être administrés à vie

au prix de complications parfois lourdes. Surtout, contrastant avec leurs foudroyants succès, ces traitements ne permettent pas de restaurer les défenses immunes spécifiques du VIH. Ceci ne relève pas *a priori* d'un épuisement ou d'une altération définitive des fonctions immunitaires mais plutôt d'un manque de stimulation appropriée par le VIH lui-même. En effet, les ARV, en diminuant la réplication virale jusqu'à la rendre quasi indétectable, diminuent en parallèle la production des antigènes viraux nécessaires à une restimulation efficace et à l'amplification des réponses T CD4 et CD8. Le système immunitaire est leurré par l'apparente disparition du virus et se met au repos. Cependant ces défenses spécifiques sont mobilisables lorsqu'elles se retrouvent confrontées à la reprise de réplication virale lors d'interruption thérapeutique; néanmoins cette stimulation survient trop tard en phase de réplication virale exponentielle et est généralement incapable de produire une réponse protectrice efficace.

Le but de l'immunothérapie spécifique est de restaurer ces réponses immunes spécifiques du VIH afin d'élever la barrière immunitaire contre le virus et améliorer le contrôle virologique. Il ne s'agit donc pas de vaccination préventive puisque le patient est déjà infecté mais bien d'immunisation thérapeutique anti-VIH.

Vaccins anti-VIH et immunothérapie spécifique

Les vaccins candidats à ces stratégies d'immunothérapie spécifique sont généralement les vaccins développés pour la prévention de l'infection chez des sujets sains, à quelques exceptions près. Ces vaccins ne connaissent malheureusement pas encore un développement et des succès comparables à ceux des antirétroviraux. Les vaccins conventionnels se sont révélés totalement inefficaces contre ce virus. Seules de nouvelles formulations vaccinales très « high tech » sont aujourd'hui capables d'induire, chez le singe ou dans des essais préliminaires chez l'homme, des réponses immunes d'intensité suffisante mais n'ont pas à ce jour permis d'obtenir le contrôle virologique escompté.

Vaccins inducteurs de réponses T CD4 et CD8 anti-VIH, voire d'anticorps

La plupart appartiennent à la classe des organismes génétiquement modifiés (OGM) ou dérivent de synthèse chimique. Ces vaccins offrent l'avantage de pouvoir activer les deux grandes voies de stimulation des cellules CD4 et CD8 par leur capacité à être traduits *in vivo* comme les vecteurs viraux ou à pénétrer directement dans les cellules présentatrices d'antigènes, comme les peptides.

❐ Vecteurs viraux recombinants

Les vecteurs viraux recombinants figurent parmi les vaccins les plus prometteurs : des gènes du VIH sont introduits dans des virus non pathogènes aux propriétés vaccinales connues, comme les pox-virus dérivés de la vaccine qui a permis d'éradiquer la variole de la planète. Ainsi, le virus de vaccine du

canari ou Canary-pox peut être recombiné pour plusieurs gènes du VIH, infecter l'homme sans effet pathogène et induire une réponse immune contre les constituants du VIH « intégrés » dans ce virus. Il est l'un des tout premiers vaccins anti-VIH et a déjà été testé sur plusieurs centaines d'individus sains ainsi que dans des essais d'immunothérapie active. Ses propriétés vaccinales sont encore modestes, mais cette première génération est suivie d'autres virus de cette famille, tels que les pox-virus atténués non réplicatifs recombinants pour le VIH de type MVA ou NYVAC. D'autres vecteurs viraux recombinants sont également en cours d'évaluation tels que les adénovirus défectifs non réplicatifs, sans doute plus immunogènes mais n'ont pas permis, ni en vaccination prophylactique ni en vaccination thérapeutique, d'obtenir les résultats escomptés. Des résultats négatifs ont même été récemment observés avec le Canary-pox recombinant.

Cependant, la forte immunogénicité de ces vecteurs eux-mêmes limite les possibilités d'immunisation itérative. Malgré ces données prometteuses, les résultats d'une large étude de phase IIb de vaccination préventive (STEP) ont cependant montré que ces vecteurs adénovirus peuvent induire une activation massive des lymphocytes CD4 anti-adénovirus chez des sujets porteurs d'une immunité anti-adénovirus, et favoriser la réplication du VIH en fournissant ainsi des cibles au virus.

Ceci amène à proposer des alternatives vaccinales n'utilisant pas les vecteurs vivants mais des vecteurs inertes de trois types : l'ADN nu, les peptides et les lipopeptides synthétiques.

❒ ADN nu

L'ADN nu est non pathogène et simple à fabriquer. Il code lui aussi pour des portions importantes du génome viral et est injecté directement par voie intramusculaire ou intradermique. Des résultats prometteurs obtenus chez le singe se sont révélés décevants chez l'homme.

❒ Peptides et lipopeptides synthétiques

Les peptides et lipopeptides synthétiques sont non pathogènes. Ce sont des immunogènes déjà largement testés chez les volontaires sains; ils permettent d'injecter directement des antigènes viraux sans nécessité de traduction protéique *in vivo*. Ces antigènes représentent généralement des portions plus restreintes du virus correspondant à des régions antigéniques préalablement identifiées comme étant immuno-dominantes chez des patients infectés. L'immunogénicité de ces peptides ne paraît pas suffisante pour induire une protection à eux seuls et il semble préférable de les combiner aux approches décrites ci-dessus.

Vaccins inducteurs de réponses CD4 auxiliaires et d'anticorps anti-VIH

Il s'agit de vaccins plus conventionnels. Ce sont soit des virus inactivés, soit des vaccins sub-unitaires composés de protéines virales recombinantes, doués

d'une plus grande inertie, différant des précédents par une incapacité à activer la voie de stimulation des cellules CD8. Leur intérêt réside essentiellement en une excellente capacité à induire des réponses CD4 auxilliaires et des anticorps anti-VIH, soit contre le virus entier avec des virus inactivés, soit contre des protéines virales. Des protéines d'enveloppe et/ou de capside recombinantes peuvent également être utilisées à titre vaccinal et induisent le même type de réponse immunitaire. Les virus inactivés ne seraient utilisables que chez les patients déjà infectés du fait des risques théoriques d'inactivation incomplète inacceptables en vaccination préventive. S'ils ne paraissent pas pouvoir à eux seuls contrôler efficacement le VIH, ces deux types de vaccins peuvent être utilisés de façon itérative et être combinés aux vaccins précédents.

Adjuvants vaccinaux

L'efficacité encore modeste de ces différentes stratégies vaccinales incite à développer des recherches visant à amplifier l'effet de ces vaccins.

CONCLUSION

L'objectif du traitement par immunothérapie non spécifique de l'infection par le VIH a pour but de favoriser le renouvellement et la mobilisation des lymphocytes T CD4, de diminuer la destruction de ces cellules et de rétablir le réseau perturbé des cytokines et des fonctions lymphocytaires T normales. Une immunothérapie spécifique de l'infection par le VIH pourrait participer à la suppression de la réplication virale, prévenir la réplication virale et agir de manière synergique avec les antiviraux dans le contrôle de cette réplication par l'élimination des cellules infectées, complétant ainsi leur action. Enfin, le but ultime d'une stratégie d'immunothérapie pourrait être, par la préservation du compartiment T CD4 et le renforcement de la réponse immunitaire spécifique, l'allégement et/ou l'interruption des traitements antirétroviraux en raison de leur toxicité à long terme.

Les différentes stratégies évaluées à ce jour sont l'utilisation de l'interleukine-2 et de vaccins thérapeutiques. Ces stratégies n'ont cependant pas encore fait la preuve de leur efficacité.

15 | VIH ET PRÉVENTION

J. GHOSN

Les différents modes de transmission du VIH sont aujourd'hui parfaitement connus. En France, en 2008, le principal mode de contamination est la voie sexuelle. La transmission du VIH a nettement diminué chez les usagers de drogue intraveineuse et la transmission par transfusion sanguine ou de dérivés du sang est devenue pratiquement nulle en Europe. La transmission maternofœtale est abordée dans le chapitre « grossesse et VIH ».

Du fait de la recrudescence récente des nouveaux cas de contamination par le VIH ainsi que des infections sexuellement transmissibles (IST) (syphilis, gonococcie), en France et dans d'autres pays comme le Royaume-Uni, les États-Unis, les Pays-Bas et l'Australie, il est du devoir de chaque soignant d'aborder avec ses patients la question de la prévention. Il existe par ailleurs, dans les populations à risque, une banalisation du risque de contracter le VIH, essentiellement du fait de la transformation du pronostic de la maladie avec les nouvelles thérapeutiques antirétrovirales, mais aussi du fait de la mise à disposition du traitement prophylactique en cas d'exposition sexuelle au VIH.

TRANSMISSION SEXUELLE DU VIH

Facteurs de risque

La transmission du VIH se fait essentiellement par voie sexuelle. Cependant, le VIH est moins contagieux que la plupart des autres infections sexuellement transmissibles. La probabilité de transmission de la syphilis par acte sexuel est de l'ordre de 30 %, elle est de 3 % pour le virus de l'hépatite B et de 0,3 % pour le VIH. Au-delà des statistiques, le risque dépend surtout du type de relation sexuelle et de la quantité de virus présente dans le sperme ou dans les sécrétions vaginales. Il existe donc un lien entre le stade de la maladie VIH et le risque de transmission sexuelle. De la même façon, le contrôle de la réplication virale chez un patient réduit le risque de transmission sexuelle. Ceci a été également démontré pour la transmission maternofœtale. Il faut donc insister auprès du patient qui interrompt son traitement sur l'augmentation du risque de transmission du VIH par voie sexuelle.

S'il est vrai que la diminution de la charge virale plasmatique s'accompagne le plus souvent d'une diminution parallèle de la charge virale dans les sécrétions génitales, ceci n'est pas constant du fait d'une mauvaise diffusion de certains antirétroviraux dans le compartiment génital.

Le premier message est donc qu'il existe parfois une dissociation entre les résultats de la charge virale sanguine et de la charge virale au niveau des fluides génitaux. Une charge virale plasmatique indétectable dans le plasma sanguin n'est pas forcément synonyme de charge virale basse dans le liquide séminal ou dans les sécrétions génitales.

Certains facteurs comme la présence concomitante d'autres IST (l'herpès, la syphilis ou le chancre mou) augmentent le risque de transmission du VIH du fait de la présence d'érosions au niveau de la muqueuse génitale. D'autres agents, tel *Chlamydiae* ou le gonocoque, entraînent une augmentation de la charge virale VIH dans les sécrétions génitales et augmentent la contagiosité. Il en est de même pour les vaginites bactériennes qui entraînent une modification de la flore vaginale avec disparition des lactobacilles producteurs de peroxydase virucide pour le VIH.

Plusieurs enquêtes épidémiologiques ont noté, au cours des dernières années, un relâchement des comportements de prévention en France et dans la plupart des pays occidentaux. De surcroît, la baisse de la prévention est la plus nette avec les partenaires occasionnels dans la population homosexuelle masculine (enquête IVS, 2007). La fréquence des prises de risque est variable et semble liée à des facteurs personnels précis :

- un manque d'information;
- une perception négative du préservatif;
- des difficultés à communiquer sur son orientation sexuelle;
- une attitude compulsive face à la sexualité;
- un état émotionnel (anxiété, dépression, isolement psychoaffectif);
- un mode de vie, une consommation de substances récréatives et psychoactives, des partenaires multiples;
- des épisodes de fragilité de la vie de couple (début de la relation, abandon de protection avec la stabilité de la relation).

Transmission du VIH et pratiques sexuelles

Le discours de prévention doit rester simple : seuls les préservatifs, qu'ils soient masculins ou féminins, protègent du VIH et des principales infections sexuellement transmissibles.

Les rapports réceptifs sont plus à risque que les rapports insertifs et les rapports anaux réceptifs sont ceux qui comportent le risque de transmission le plus élevé. D'autre part, les rapports oro-génitaux ne sont pas non plus dénués de risque. En effet, plusieurs publications rapportent des cas prouvés de transmission du VIH au cours de rapport oro-génitaux, essentiellement par fellation passive, la transmission pouvant être favorisée par la coexistence d'autres IST. Il est du rôle du médecin d'informer sur ces risques qui font l'objet de messages souvent contradictoires, en précisant que la salive n'est pas contaminante.

L'utilisation de préservatifs est recommandée en cas de fellation; on peut conseiller des préservatifs non lubrifiés pour plus de confort. Il est fortement recommandé d'éviter l'éjaculation dans la bouche et de ne pas avaler de sperme. Il est déconseillé de se brosser les dents avant de pratiquer une fellation.

Il est nécessaire d'insister sur le risque de transmission de la syphilis par fellation non protégée. En effet, cette pathologie quasi oubliée par les médecins, était devenue si rare qu'elle n'a plus fait partie à partir de 1999 des maladies à déclaration obligatoire. Depuis 2000, une véritable épidémie de syphilis, concernant essentiellement des personnes séropositives pour le VIH, continue de toucher les homosexuels masculins en France et dans d'autres pays d'Europe ainsi qu'aux États-Unis. Beaucoup de patients atteints s'étonnent de cette contamination, estimant qu'ils ont toujours des rapports sexuels protégés. Or, la plupart de ces personnes déclarent ne pas utiliser de préservatifs pour la fellation, ne considérant pas cet acte comme un « rapport sexuel ». Il est du rôle du médecin d'insister sur le mode de contamination de la syphilis et de prescrire au moins une fois par an une sérologie tréponémique de surveillance chez tout patient séropositif pour le VIH et ayant une activité sexuelle.

De rares cas de transmission du VIH après rapport oro-anal ont été décrits. En revanche, si la transmission du VIH est rare par ce type de rapport, il n'en est pas de même pour le risque de transmission de l'hépatite A qui est souvent plus sévère chez les sujets infectés par le VIH.

Préservatifs

Préservatif masculin

Il constitue une protection efficace contre le VIH et contre d'autres IST. La condition de son efficacité est qu'il soit utilisé correctement à chaque rapport. C'est le rôle du médecin de donner des explications claires et précises. Il faut proscrire les lubrifiants à base d'huile car ils peuvent rendre poreux les préservatifs en latex ; il faut leur préférer des lubrifiants à base d'eau. Il est préférable d'utiliser un préservatif non lubrifié pour la fellation.

Préservatif féminin

Il représente une alternative au préservatif masculin. Il peut être mis en place dans le vagin ou dans l'anus, plusieurs heures avant le rapport sexuel. Il n'a pas besoin d'être retiré immédiatement après le rapport. Fabriqué à base de polyuréthane, il est possible d'utiliser des lubrifiants à base d'eau ou d'huile puisque le polyuréthane a pour avantage de ne pas devenir poreux au contact des lubrifiants gras, à la différence du latex. Le principal obstacle à l'utilisation du préservatif féminin reste son prix, bien plus élevé que son homologue masculin (environ 2 euros l'unité).

TRANSMISSION DU VIH CHEZ LES USAGERS DE DROGUE

Le partage ainsi que la réutilisation des seringues souillées par du sang contaminé représentent un risque majeur de contamination par le VIH ainsi que par les virus des hépatites (B et C). Pour prévenir ces contaminations, il est essentiel de ne pas partager le petit matériel d'injection et le matériel d'inhalation.

Cela comprend les seringues, les cotons, les cuillères et cupules, mais aussi les pailles et les pipes à crack, surtout lorsqu'elles sont ébréchées. Le matériel d'injection doit être à usage unique.

Il semble toutefois que l'incidence du VIH chez les usagers de drogue soit sensiblement en baisse grâce aux mesures de réduction de risque proposées aux usagers : vente libre de seringues (depuis 1987), diffusion de kits comprenant le matériel nécessaire à une injection sans risque, associations d'usagers, accès au traitement de substitution et possibilité de prescription par les médecins de ville depuis 1996.

PRISE EN CHARGE DES ACCIDENTS D'EXPOSITION AU VIH

La prise en charge des accidents d'exposition au VIH est définie par la circulaire DGS/DH/DRT/DSS n° 98/228 du 9 avril 1998 (fig. 15.1). Il existe 2 types d'accident d'exposition au VIH :

• l'accident d'exposition professionnel, qui concerne le plus souvent un professionnel de santé (chirurgien, infirmière, dentiste) mais aussi d'autres professionnels comme le personnel de voirie;

• l'accident d'exposition sexuelle chez une personne qui a eu un rapport non protégé soit avec un partenaire occasionnel dont le statut sérologique est inconnu vis-à-vis du VIH, soit avec une personne séropositive pour le VIH.

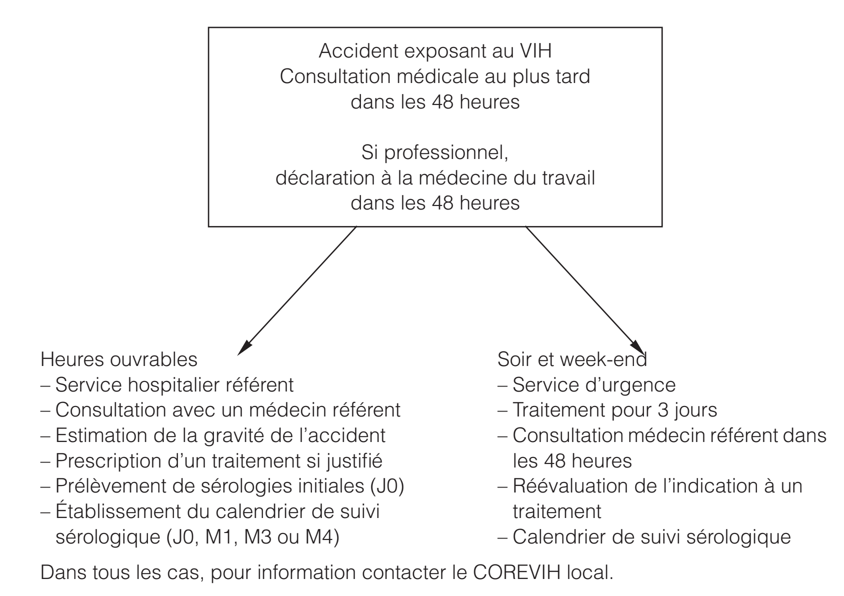


Fig. 15.1. *Prise en charge des accidents d'exposition au VIH.*

Quel que soit le type d'accident, chaque établissement de soins désigne un médecin référent pour la prise en charge des accidents d'exposition au VIH. Ce médecin doit recevoir les personnes exposées et assurer leur prise en charge : c'est lui qui juge des facteurs de gravité de l'accident exposant et qui décide de l'indication à instaurer rapidement un traitement prophylactique postexposition. En effet, plusieurs données ont prouvé l'efficacité de la prophylaxie médicamenteuse post-exposition (expérimentations animales, réduction de la transmission maternofœtale par l'administration d'AZT à la femme parturiente pendant le travail, études cas témoin chez des soignants exposés au VIH par piqûre). Ces études ont par ailleurs montré que le délai d'administration du traitement par rapport à l'accident est important pour que ce traitement soit actif. Les délais critiques chez le singe étant de 12 heures, le traitement est prescrit au mieux dans les 4 heures suivant l'accident exposant et, au plus tard, jusqu'à 48 heures après l'accident. C'est aussi ce médecin référent qui assure le suivi sérologique de la personne exposée.

En dehors des heures ouvrables et les week-ends et jours fériés, le plus souvent ce sont les médecins des services d'urgence qui assurent la relève et prescrivent un traitement antirétroviral prophylactique de façon assez systématique. La quantité suffisante de traitement pour 3 jours est délivrée à la personne exposée par la pharmacie hospitalière; cette personne doit revoir un médecin référent dans les 48 heures suivant la mise sous traitement afin de réévaluer l'indication à poursuivre le traitement et mettre en place un calendrier de suivi sérologique (suivi à 1, 3 ou 4 mois après l'accident exposant). Le suivi sérologique est entrepris qu'il y ait eu traitement prophylactique (durée 4 mois) ou pas (durée 3 mois). En cas d'indication à un traitement prophylactique, ce traitement (composé généralement de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et d'un inhibiteur de la protéase) est poursuivi pendant 4 semaines. Ce traitement est délivré gratuitement par la pharmacie hospitalière.

En cas d'accident professionnel, il est souvent possible de réaliser des tests sérologiques en urgence (VIH, VHB et VHC) pour la personne source après son accord, ce qui peut permettre d'éviter un nombre important de traitements coûteux et inutiles. Le résultat de ces tests est souvent disponible en 1 heure. La personne exposée doit par ailleurs impérativement déclarer l'accident au médecin du travail de l'établissement d'exercice dans les 48 heures suivant l'accident exposant. C'est le médecin référent ou le médecin urgentiste qui remplit au préalable la déclaration d'accident de travail.

En conclusion, la prise en charge des accidents exposant au VIH fait désormais partie de la pratique quotidienne des médecins hospitaliers, qu'ils soient spécialistes du VIH ou pas. Les enjeux sont importants et c'est un réel travail d'équipe qui est le garant du bon fonctionnement de la prise en charge.

CONCLUSION

En conclusion, il est du devoir du médecin d'aborder le sujet de la prévention au cours de la prise en charge d'une personne séropositive pour le VIH. Il est utile de proposer une consultation en présence du ou de la partenaire du patient. Le principal message concerne l'utilisation correcte du préservatif

pour chaque rapport. Il faut proposer régulièrement un examen clinique des organes génitaux et de l'orifice anal. Le premier acte de prévention est le dépistage systématique de la syphilis ainsi que des hépatites virales B et C. En cas de sérologie tréponémique et sérologie de l'hépatite C négatives, il ne faut pas hésiter à répéter ces examens annuellement. Ce sont la vaccination, dans le cas de l'hépatite B, et l'usage du préservatif avec le non partage du matériel d'injection ou d'inhalation qui restent les meilleurs modes de prévention. Le patient doit être informé de la possibilité de faire bénéficier son ou ses partenaires d'un traitement prophylactique après une exposition sexuelle ou après un partage de matériel d'injection.

16 ORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH

P. LOUASSE, F. SORDET

COREVIH

Fin 2007, les coordinations régionales de lutte contre le VIH ou COREVIH ont été mises en place. Les COREVIH ont remplacé les CISIH (centres d'information et de soins de l'immunodéficience humaine), des structures vingtenaires qui n'avaient pas évolué depuis leur création. Sur la base d'un mode de fonctionnement qui était avant tout hospitalo-centré, les CISIH ne répondaient plus aux différents enjeux de la prise en charge.

Contrairement aux CISIH qui n'avaient que très peu de légitimité, au sein de l'hôpital et *a fortiori* au-delà, les COREVIH sont des interlocuteurs reconnus des pouvoirs publics. En effet, Les COREVIH, véritables instances médicales consultatives, sont responsables devant les DDASS, DRASS (directions départementales et régionales des affaires sociales) et ARH (agence régionale de l'hospitalisation). Les COREVIH vont se trouver impliqués dans la politique régionale de santé publique, notamment à travers le SROS (schéma régional d'organisation sanitaire). Pour leur part, les services de l'État, non membres des COREVIH, outre leur rôle dans l'installation et la nomination de leurs membres, ont à veiller à l'articulation des activités des COREVIH avec les politiques régionales.

Deux ans ont été nécessaires à un comité de pilotage national (regroupant notamment la DHOS, la DGS, les représentants des DRASS et des DASS, les responsables médicaux de plusieurs ex-CISIH, des associations de lutte contre le VIH/Sida) pour mobiliser et constituer un ensemble de partenaires autour d'une organisation des soins « régionale ».

Le champ des missions des COREVIH est augmenté, il englobe celui des ex-CISIH et s'étend à de « nouvelles » structures.

Cette réforme du dispositif de soins VIH a aussi pour but de permettre à la société de se réapproprier cette maladie. En France, l'on estime que de 20 000 à 80 000 personnes sont porteuses d'une infection à VIH sans qu'elles ne connaissent leur statut sérologique, et que 6 000 à 8 000 nouveaux patients apprennent chaque année leur séropositivité. Ces chiffres démontrent que

l'épidémie reste très active et qu'il convient de renforcer et de mieux structurer la mobilisation.

Bref retour sur les CISIH

À l'origine au nombre de trente, créés par une simple lettre du ministère de la Santé, les CISIH ont permis de faire travailler ensemble les acteurs de la prise en charge du VIH, notamment les hospitaliers. À partir d'une prise en charge transversale dans les domaines du soin, de la prévention et de la recherche clinique, ils ont été pendant presque toute une décennie des dispositifs relativement bien adaptés, malgré l'insuffisance d'alors des moyens thérapeutiques. L'année 1997 est un tournant médical avec l'arrivée des multithérapies; rapidement les spécificités de l'épidémie changent, nécessitant une approche nouvelle, à la fois plus globale et plus spécialisée. Les CISIH vont alors montrer leurs limites, en raison de leur mode de fonctionnement et du peu de moyens dont ils disposent. C'est le constat qu'ont fait les rédacteurs du rapport d'experts (rapport Delfraissy) en 2002, soulignant le besoin d'une large réorganisation.

Qu'est-ce qu'un COREVIH, quelles sont ses missions?

Le COREVIH est une instance de coordination sanitaire et sociale, qui doit venir en appui aux différents acteurs de la prise en charge et doit favoriser leur action. Chaque COREVIH intervient sur un territoire délimité, le plus souvent une région. Quatorze COREVIH ont été créés en France métropolitaine, dont cinq en Île-de-France, là où se concentre près de 35 % des patients, deux situés en PACA. Quatre COREVIH ont été créés dans les DOM-TOM. En Île-de-France, il est prévu chaque année une rencontre des cinq COREVIH pour s'assurer d'une concertation.

La réforme du dispositif de soins VIH à travers la création des COREVIH entraîne de nets changements dans l'organisation de la prise en charge, avec des missions qui sont élargies et mieux structurées :

• un développement des missions de coordination et d'information;

• la mise en place d'une « nouvelle » continuité des soins entre la ville et les acteurs hospitaliers, l'ambition n'étant pas de reconduire les réseaux « ville-hôpital » tels qu'ils existaient au début des années 1990 (et qui ont fini par péricliter….), mais plutôt de rapprocher et de faire travailler ensemble les acteurs à l'intérieur d'un même dispositif. Les COREVIH se situent plus dans une notion de filière de soins pour répondre à la question de la meilleure organisation du parcours d'un patient dans le système de soins VIH;

• l'équité des prises en charge sur un territoire donné. Tout patient, quel qu'il soit, doit pouvoir bénéficier des meilleurs soins dont il a besoin d'où entre autres, les objectifs inscrit dans les COREVIH d'évaluation et d'harmonisation des pratiques et des protocoles de soins;

• un rôle accru en matière de prévention permettant de coordonner, de développer et d'évaluer un large panel d'actions d'information et de réduction des risques, de promotion du dépistage, dans un contexte qui n'est plus limité à l'hôpital;

• un volet formation pour l'ensemble des acteurs;

• l'affectation de moyens supplémentaires pour le recueil et l'analyse des données épidémiologiques, avec notamment l'implication au sein des COREVIH des unités Inserm qui travaillent sur l'épidémiologie du VIH, l'implication de l'Institut de veille sanitaire (InVS) et de plusieurs observatoires régionaux de la santé (ORS).

Une des spécificités de cette réforme est qu'elle intègre pleinement les dispositions d'une loi récente, essentielle dans notre système de santé, la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, adoptée le 4 mars 2002, faisant des associations de malades des partenaires des acteurs de santé. Les associations de malades font ainsi partie des COREVIH. La loi de mars 2002 met également l'accent sur l'information du patient, l'exigence de qualité des soins, d'équité et de respect de l'éthique, préoccupations faisant partie des priorités des COREVIH, qui auront à mener des évaluations qualitatives à ce sujet. Le patient est donc réellement au coeur de ce nouveau dispositif.

Comment fonctionne le COREVIH?

Chaque COREVIH regroupe :

• des intervenants hospitaliers pour une prise en charge pluridisciplinaire (médecins cliniciens et biologistes, dont de nombreux spécialistes, moniteurs d'études cliniques, pharmaciens, infirmiers, psychologues, assistants sociaux, épidémiologistes, assistants de recherche clinique, administratifs…);

• des acteurs médicaux et paramédicaux de dispositifs situés «en ville», tels que des centres de dépistage, des laboratoires, des centres de soins aux toxicomanes, le ou les secteurs psychiatriques, et s'agissant du milieu carcéral, les unités de consultations et de soins ambulatoires (UCSA);

• plusieurs associations d'aide et d'accompagnement des patients, des associations très diverses selon leurs buts et les publics qu'elles accueillent;

• des centres d'hébergement et de réadaptation sociale (CHRS), notamment via les structures d'appartements de coordination thérapeutique (ACT), ce dans le but d'assurer une véritable continuité du suivi psycho-social et de mettre en place les réponses qui progressivement vont permettre la sortie de la précarité et de l'exclusion.

Aussi, pour mettre en pratique la diversité et l'homogénéité souhaitées, avec ce lien fort préconisé entre l'intérieur et l'extérieur de l'hôpital, chaque COREVIH est piloté par un comité de 30 membres titulaires (nommés pour quatre années par le préfet de région, chaque titulaire ayant deux suppléants, qui doivent être considérés comme des acteurs à part entière de ces comités, si ce n'est qu'ils ne participent pas au vote, sauf en l'absence d'un titulaire.…), répartis entre quatre collèges distincts, relativement équilibrés :

• les établissements de santé;

• les professionnels de santé et de l'action sociale (médecins de ville, CHRS et ACT, centres d'information de dépistage anonyme et gratuit ou CIDAG, centres de soins pour toxicomanes ou CSST, autres centres de santé…);

- les associations de malades et d'usagers des systèmes de santé;
- des personnalités qualifiées.

Chaque comité élit un bureau de neuf membres, dont la composition témoigne également de la diversité propre au comité, avec au moins les trois premiers collèges obligatoirement représentés. Les COREVIH sont incités à créer (où à reconduire s'ils existaient déjà) des groupes de travail thématiques qui vont être les principaux cadres de réflexion des COREVIH, de montage des projets, d'évaluation des activités. Régulièrement, les groupes de travail qui comprennent les acteurs de la prise en charge du VIH concernés par ces thèmes soumettent leur travail au bureau, puis au comité.

Les COREVIH sont dotés de moyens propres. Chaque COREVIH dispose d'un budget qui lui est imparti dans le cadre des missions d'intérêt général et à l'aide à la contractualisation (MIGAC), un arrêté du 23 mars 2007 ayant confirmé le financement des COREVIH via les MIGAC.

Les COREVIH, des dispositifs pour promouvoir des projets innovants

Dans un certain nombre de thématiques qui fréquemment associent le médical et le social, les COREVIH se doivent d'être des dispositifs capables d'apporter des réponses mieux adaptées, plus ciblées, des réponses mutualisées. Parmi ces thèmes, on peut citer :

- le développement ou le renforcement de certains pôles médicaux et des filières de soins propres à ces pôles. Il s'agit notamment des pôles hépatites et VIH, cancer et VIH, des autres prises en charge très spécialisées que requiert le suivi médical VIH telles que l'endocrinologie, la rhumatologie, la cardiologie…, dans tous ces domaines chaque COREVIH peut diffuser des recommandations sur les plans médical et organisationnel avec à l'appui les éléments des consensus nationaux pour le VIH et les co-infections VIH/hépatites;
- la prise en charge des patients en échec thérapeutique, la prise en charge des complications des traitements antirétroviraux, y compris en termes de prévention;
- la généralisation des programmes d'éducation thérapeutique;
- un renforcement des projets de recherche clinique pour permettre à un plus grand nombre de patients d'y participer;
- la spécificité de la question de la féminisation de l'épidémie, et notamment la question des liens entre féminisation et précarisation;
- le devenir des adolescents est une autre question toute aussi spécifique;
- le thème du désir d'enfant, avec la nécessité dans nombre de régions d'accroître les moyens de prise en charge des couples qui font une demande d'assistance médicale à la procréation (projet AMP et risque viral);
- l'implication des associations de patients dans un grand nombre de projets;
- la mise en place d'un programme de formations validantes, notamment en termes de formation médicale continue, en associant le plus possible les médecins généralistes de ville;

• une question qui va devenir de plus en plus importante est celle du vieillissement des patients VIH, avec toutes les conséquences prévisibles, notamment en termes de perte d'autonomie;

• les moyens que des équipes VIH consacrent aux programmes dans les pays en développement, ces moyens pourront être optimisés au sein d'un même COREVIH avec leur mutualisation lorsque cela sera possible;

• une meilleure prise en compte des aspects éthiques, à partir d'une meilleure information des patients;

• la définition d'une politique – locale – de communication et d'information en y associant l'ensemble des partenaires institutionnels et associatifs.

Enfin, trois autres thématiques vont constituer des priorités pour les COREVIH, à savoir :

• les projets de prévention et de dépistage;

• l'amélioration de la prise en charge des patients en situation de précarité, à travers l'affirmation de l'importance du suivi social pour ces patients;

• le recueil de l'activité sous la forme d'une information fiable, la plus complète possible, pour argumenter la qualité du travail effectué dans le cadre des COREVIH.

Un nouveau départ de la prévention et du dépistage, aller au devant des populations plus à risque?

Faut-il toujours considérer qu'il existe des populations plus à risque que d'autres? Cette approche est certainement réductrice, en témoigne la progression de l'épidémie chez les hétérosexuels. En novembre 2006, le Conseil national du sida (CNS) remettait en cause «le paradigme du dépistage» selon les pratiques qui seraient plus à risque (rapports homosexuels, usage de drogues par voie intraveineuse…). Toutefois les COREVIH doivent promouvoir toutes les stratégies de réduction des risques, ainsi que les évaluer pour, par exemple, empêcher les contaminations chez les homosexuels masculins qui demeurent nombreuses.

De fait, les recommandations en matière de dépistage sont anciennes. Elles datent de 1988, avec la création des centres de dépistage anonyme et gratuit. Or, les enjeux ont beaucoup évolué et aujourd'hui, la priorité est de réduire le plus largement possible le nombre de personnes infectées qui ignorent leur statut sérologique, grâce entre autres à l'élargissement de l'offre de dépistage. Cette offre doit aussi évoluer vers une certaine «démédicalisation», pour mieux tenir compte des aspects socioculturels. Les COREVIH doivent mobiliser plus de moyens pour analyser les dépistages tardifs dans leur zone de référence, condition pour développer des projets mieux adaptés. Une autre évolution est envisageable avec le recours aux tests rapides sanguins. Ces tests, qui apportent «simplement» l'information d'une sérologie positive ou négative, peuvent permettre à un plus grand nombre de patients d'accéder à des consultations prévention – dépistage, dans le cadre d'initiatives que lanceraient les COREVIH en termes de «dépistage hors les murs», éventuellement dans des contextes communautaires. Sur toutes ces questions, des recherches – actions peuvent être entreprises dans le cadre des COREVIH.

Conclusion

La création des COREVIH est une réelle chance pour les équipes qui travaillent sur la prise en charge du VIH. Les COREVIH ont des points forts comme la réunion des travailleurs médicaux, des travailleurs sociaux et des acteurs associatifs. Les COREVIH disposent de moyens propres non négligeables et leur mode de fonctionnement (un comité plénier, un bureau, des groupes de travail) peut être une garantie d'efficacité. Les COREVIH ont à évaluer leurs activités. S'agissant du futur proche des COREVIH, il a été question de démocratie sanitaire, à l'ensemble des acteurs d'en apporter la preuve !

ASSOCIATIONS DE PATIENTS

L'implication des associations de patients dans la prise en charge du VIH est tout à fait exemplaire. Jamais aucune pathologie n'avait mobilisé une telle énergie. Dès le début des années 1980, aux États-Unis comme en Europe, de nombreux patients et proches de patients se sont engagés dans la lutte contre le sida et l'amélioration des soins. Cet engagement perdure aujourd'hui et a permis de profondément modifier la prise en charge des malades. Il repose sur trois axes fondamentaux :

- le soutien des personnes touchées et la prévention de la population générale ;
- l'amélioration du droit des malades ;
- l'enrichissement de la recherche biomédicale.

Soutien des personnes touchées et prévention de la population générale

C'est le premier axe des actions associatives, premier de par son importance mais aussi d'un point de vue chronologique. Que ce soit aux États-Unis ou en Europe, les premières associations, créées au début des années 1980, visent avant tout à soutenir les personnes malades, lutter contre les discriminations et prévenir l'extension de la maladie.

Mais si l'objectif général est commun, les moyens pour l'atteindre sont souvent bien différents. C'est cette complémentarité associative qui en fait l'efficacité.

Actions « de terrain » (exemple de l'association AIDES)

Depuis sa création en 1984, l'association AIDES se positionne dans des actions dites « de terrain ».

En 1987, l'association AIDES met en place des permanences de bénévoles dans les services hospitaliers traitant les patients touchés par le VIH. L'objectif de cette présence associative là où l'existence du sida est la plus douloureuse, est multiple : écouter, soutenir, informer, échanger, partager et, si besoin, servir de lien avec le corps médical.

D’autres actions de terrain sont menées chaque jour par les centaines de bénévoles qui constituent cette association : prévention dans des lieux de rencontres homosexuels, interventions en milieux scolaire et universitaire, distribution de préservatifs ou de flyers d’information dans les discothèques et les salles de concert, etc.

Enfin, depuis sa création, AIDES organise régulièrement de grandes campagnes de prévention via des affiches, des bandes dessinées, des films documentaires et des courts métrages. Nombre d’artistes et personnalités médiatiques ont participé à ces campagnes pour favoriser l’usage du préservatif et lutter contre les discriminations.

Création de la ligne téléphonique SIDA INFO SERVICE

L’une des toutes premières priorités de l’association AIDES a été d’informer le grand publique et soutenir les personnes touchées. Dès 1985, AIDES crée une ligne téléphonique anonyme, confidentielle et gratuite, accessible tous les jours de 19 h à 23 h. À la fin des années 1980, les responsables de l'association ne peuvent plus faire face à la quantité sans cesse croissante d’appels et les pouvoirs publics créent avec AIDES la ligne « Sida Info Service ».

Depuis 1990, le 0 800 840 800, numéro gratuit, est accessible tous les jours, 24 h/24 h.

Manifestations médiatiques de sensibilisation du grand public (exemple de l’association Act-Up)

Issue de la communauté homosexuelle, Act-Up est une association de lutte contre le sida fondée à New York en 1987. Act-Up Paris est créée deux ans plus tard.

Contrairement à AIDES (davantage axée sur les actions « de terrain »), l’association Act-Up cherche à mobiliser les médias autour d’actions rapides, ponctuelles, non violentes et spectaculaires. « La colère est au départ de notre engagement : nous entendons la transformer en acte politique d’interpellation publique », peut-on lire sur le site de l’association.

L’association s’est souvent faite remarquer par ses interventions « coup de poing » destinées à sensibiliser le grand public ou à montrer du doigt certaines situations qu’elle considère comme inacceptable. Aujourd’hui le ton s’est un peu assagit, mais les actions médiatiques demeurent.

Lutte contre l’exclusion, la précarité et tous les facteurs environnementaux coresponsables de prises de risque par les personnes séronégatives ou de mauvaise prise en charge médicale pour les personnes touchées

C’est probablement l’apport le plus crucial du monde associatif dans la prise en charge des patients séropositifs vivants en France aujourd’hui. Toutes les associations y sont impliquées, chacune à son niveau :

• comment être suivi quand on est en situation irrégulière et que l'on n'a aucune couverture sociale? Comment peut-on espérer prendre en charge des patients et s'assurer d'une bonne observance thérapeutique quand ils ne savent pas où dormir le soir et errent sans domicile fixe?

• comment peut-on améliorer la lutte contre cette épidémie quand certaines femmes sont soumises à un mari adultère refusant l'usage du préservatif?

• comment sensibiliser de jeunes homosexuels quand ils sont rejetés, exclus et que le VIH devient une crainte lointaine, un souci mineur face à une perspective de vie sans avenir?

• comment parler « réduction des risques » quand une personne dépend de la prostitution pour subsister ou que la prise de drogue devient l'unique urgence du quotidien?

Autant de sujets sur lesquels les associatifs travaillent chaque jour avec les ministères et les instances concernés, mais aussi par des actions de proximité, des groupes de paroles, des cours d'alphabétisation, des actions contre l'homophobie, des permanences dans les lieux extérieurs de prostitution, la mise à disposition d'assistantes sociales, d'aides juridiques, de lignes d'écoute et de conseils téléphoniques ciblés pour les gays, les usagers de drogues ou les personnes d'origine étrangère (*cf.* coordonnées des principales associations de lutte contre le VIH, p. 182).

Amélioration du droit des personnes

Nous abordons trois exemples particulièrement représentatifs de l'apport associatif sur ce sujet :

• la participation des malades aux comités d'éthique validant les essais thérapeutiques;

• l'implication associative dans la rédaction de la lettre de consentement éclairé;

• la mise à disposition d'un traitement d'urgence en cas d'exposition au VIH.

Participation des représentants associatifs dans les comités de protection des personnes

Au début des années 2000, le TRT5 (regroupement interassociatif travaillant avec les experts de la santé sur les problématiques médicales liées au VIH) plaide pour une participation des associations de patients au CCPPRB. Deux ans plus tard, après de nombreuses discussions, le TRT5 obtient que la participation des malades aux comités de protection des personnes (les CPP, remplaçant les CCPPRB) soit inscrite dans la loi Huriet révisée.

Implication des associatifs dans la rédaction des « lettres de consentement éclairé »

Depuis plus de 20 ans, des centaines d'essais ont été menés afin de mieux comprendre la physiopathologie du VIH et améliorer la prise en charge des patients. Les associations ont toujours été particulièrement favorables à ces

essais, qui, en outre, permettent parfois d'accélérer l'accès à certaines molécules non encore homologuées par les autorités de santé. Le déroulé de ces essais, cadrés par la loi Huriet, permet le respect des principales règles de l'éthique médicale. L'une de ces règles consiste à expliquer au patient l'objectif d'un essai donné, avec la description du bénéfice escompté, des risques possibles et des contraintes qu'il implique. L'ensemble de ces éléments sont décrits dans une lettre de consentement éclairé, que tout patient doit impérativement lire et signer avant d'être inclus dans une étude clinique. Rapidement, il s'est avéré que le vocabulaire même de ces lettres n'était pas adapté aux patients. Même lorsque tout y était rigoureusement expliqué, les termes employés étaient souvent techniques, abscons pour nombre de malades… Dès le début des années 1990, les associations de patients infectés par le VIH ont proposé un travail de relecture, de correction, d'enrichissement, et ont intégré les groupes d'experts médicaux rédigeant ces essais, notamment dans le cadre des commissions recherches de l'ANRS (Agence nationale de recherche contre le sida).

Traitement d'urgence pour tous…

Au début des années 1990, une étude américaine évaluant l'intérêt d'une monothérapie d'AZT prise immédiatement après une exposition à du sang contaminé lors de gestes médicaux effectués par des infirmières, a permis de démontrer l'intérêt du « traitement d'urgence » postexposition. Les pratiques évoluant, cette monothérapie a été remplacée par des bi-, puis des trithérapies d'antirétroviraux, administrées dans les 4 h suivant toute exposition percutanée à du sang contaminé (ou issu d'un patient source de statut sérologique inconnu) dans le cadre professionnel (traitement de 4 semaines).

En 1996, les associations de patients ont entamé un travail auprès des autorités de santé afin d'étendre l'accès à cette « trithérapie d'urgence » à toute personne potentiellement exposée à un liquide contaminé (sang, sperme, sécrétions vaginales), quelles qu'en soient les circonstances (rupture de préservatif, rapport non protégé, etc.). Les discussions furent longues, compte tenu des enjeux, tant en termes d'économie que de santé publique. Ce droit, désormais ouvert à tous, a été obtenu en 1998.

Enrichissement de la recherche biomédicale

Participation aux groupes d'experts médicaux

La contribution associative a ensuite dépassé le simple travail de relecture des protocoles et des lettres de consentement éclairé. En effet, de part leur expertise propre, les associatifs se sont montrés utiles dans l'élaboration des protocoles cliniques en élargissant les débats strictement scientifiques pour intégrer d'autres paramètres fondamentaux tels que le bien-être, la qualité de vie et l'observance.

De la même façon, le TRT5 a institué des rendez-vous réguliers avec les industriels pharmaceutiques impliqués dans le développement clinique de médicaments antirétroviraux. Ces rencontres permettent de suivre l'évolution des essais thérapeutiques et réclamer, le cas échéant, des modifications dans le

process de développement, afin de mieux défendre les besoins des personnes touchées par le VIH.

Aujourd'hui, même si les points de vues divergent parfois sensiblement, les représentants du TRT5 travaillent en partenariat avec tous les acteurs impliqués dans la recherche biomédicale, notamment les membres de l'ANRS, l'AFSSAPS, la DGS, le ministère de la Santé et les industriels pharmaceutiques.

Relais d'information sur les essais thérapeutiques en recrutement

En outre, le milieu associatif constitue un relais de communication tout à fait unique pour le recrutement de patients dans ces essais. Nombre d'associations conseillent, orientent et éditent des revues répertoriant l'ensemble des essais en cours ouverts aux patients répondant aux critères d'inclusion et désirant y adhérer (ex. : revue *Protocoles*). Ce relais associatif contribue à l'amélioration du recrutement et accélère ainsi la recherche médicale : « Docteur, j'ai lu que (…). Pensez-vous que je puisse y participer… ? »

Amélioration du dialogue médecin – malade et de l'observance thérapeutique par la création d'outils adaptés aux patients

❒ Information médicale vulgarisée

L'amélioration de la prise en charge du VIH passe avant tout par l'implication du patient lui-même. Fort de ce constat, les associations ont fait de l'information médicale vulgarisée pour les patients, une priorité : pour que le patient soit réellement acteur de sa propre prise en charge, il faut qu'il comprenne sa maladie, ses causes, les traitements et leur mode d'action. L'exemple du journal *RemAIDES*, créé en 1990 par trois médecins séropositifs, illustre parfaitement cette approche. L'objectif de ce journal, tiré aujourd'hui à plus de 50 000 exemplaires, traduit dans de nombreuses langues étrangères et diffusé partout dans le monde, est de permettre aux patients de mieux comprendre leur maladie et donc d'enrichir la qualité de leurs dialogues avec leur médecin. Ce type d'outil favorise le phénomène d'appropriation et s'avère majeur dans l'amélioration de l'adhésion au traitement. Cette notion « d'adhésion au traitement » ou « d'observance », a pris une place déterminante dans les réflexions de stratégies thérapeutiques antirétrovirales : un traitement, aussi puissant soit-il, n'est efficace que s'il est correctement pris…

❒ Groupes de parole et consultations d'aide à l'observance

Outre l'importance de l'information médicale vulgarisée, le dialogue s'avère un outil incontournable de l'aide à l'observance : dialogue avec des professionnels de santé mais aussi avec d'autres malades et des associatifs. Beaucoup d'associations de patients ont donc créé des groupes de paroles et des consultations d'aide à l'observance, en s'inspirant des techniques de *counselling* déjà développées pour d'autres pathologies chroniques. Mais les problématiques liées à la prise en charge du VIH sont spécifiques : les outils d'aide à l'observance restent à améliorer et constituent un domaine en plein développement au sein duquel soignants et associatifs évoluent ensemble.

ADRESSES UTILES

ASSOCIATIONS

Certaines de ces associations éditent des publications destinées au grand public et aux professionnels avec tout un volet concernant l'accès aux assurances, les droits et les prestations sociales, les droits des minorités…

ARCAT – 94-102, rue de Buzenval, 75020 Paris – Tél. : 01 44 93 29 29
Site Web : http ://www.arcat-sante.org

ACT UP – BP 287, 75525 Paris cedex 11 – Tél. : 01 48 06 13 89
Site Web : http ://www.actupparis.org

AIDES Fédération nationale – Tour Essor 14, rue Scandicci, 93500 Pantin – Tél. : 01 41 83 46 46 ou 0820 160 120
Site Web : http ://www.aides.org

Comité aides Provence – 1, rue Gilbert Dru, 13002 Marseille – Tél. : 04 91 14 05 15

Dessine-moi un mouton – 12, rue d'Enghien, 75010 Paris – Tél : 0 820 140 140 contact@dessinemoiunmouton.org

Ensemble contre le sida (ECS) – 228, rue du Faubourg Saint-Martin, 75010 Paris – Tél. : 01 53 26 45 55
Site Web : http ://www.sidaction.org

Fédération nationale d'hébergements VIH (FNH-VIH) – 113, rue Oberkampf, 75011 Paris – Tél. : 01 48 05 55 54

IKAMBERE « la maison accueillante » – 39, boulevard Anatole-France, 93200 Saint-Denis – Tél. : 01 48 20 82 60
Site web : http ://www.ikambere.com

Le kiosque info sida toxicomanie – 36, rue Geoffroy-l'Asnier, 75004 Paris – Tél. : 01 44 78 00 00

MAAVAR (Service VIH et appartements thérapeutiques) Association Maavar 202, boulevard Voltaire, 75011 Paris – Tél. : 01 43 48 63 57
Site Web : association. maavar. free. fr

Sida info service – 190, boulevard de Charonne, 75020 Paris – Tél. : 0 800 840 800
Site Web : http ://www.sida-info-service.org

Sol en si (coordination nationale) – 24, rue du Lieutenant Lebrun, 93000 Bobigny – Tél. : 01 48 31 13 50
Site Web : http ://www.solensi.asso.fr

Solidarité sida – 16 bis, avenue Parmentier, 75011 Paris – Tél. : 01 53 10 22 22
Site Web : http ://www.solidarite-sida.org

PERMANENCES TÉLÉPHONIQUES NATIONALES

Actions-traitements : ligne d'information et de conseils sur les traitements, lundi-vendredi de 15 h à 18 h. Tél. : 01 43 67 00 00

Drogues infos service : 7 j/7, 24 h/24, appel anonyme, confidentiel et gratuit. N° vert régionalisé : 0 800 23 13 13

Fil santé jeune : 7j/7, de 8 h à 24 h, appel confidentiel et gratuit. N° vert : 0 800 235 236

Ligne Azur Pour les jeunes en recherche d'orientation sexuelle et leurs proches : du lundi au samedi de 17 h à 21 h. N° azur : 0 810 20 30 40

Sida info droit : ligne juridique et sociale, un partenariat de AIDES et de Sida info service, mardi 16 h à 22 h et vendredi 14 h à 18 h. N° azur : 0 810 636 636

Sida info service (SIS) : 7j/7, 24 h/24, appel anonyme, confidentiel et gratuit. N° vert régionalisé : 0 800 840 800

VIH info soignants : pour répondre aux soignants confrontés au VIH et aux accidents d'exposition au sang, 7j/7 de 9 h à 23 h. N° azur : 0 810 630 515

COORDINATION REGIONALE DE LUTTE CONTRE LE VIH (COREVIH)

Alsace

Hôpitaux universitaires de Strasbourg, 67091 Strasbourg cedex
Tél. : 03 88 11 52 41 ou 03 88 11 63 34

Aquitaine

Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux cedex
Tél. : 05 56 79 56 06

Auvergne – Loire

CHU Hôtel-Dieu, 63000 Clermont-Ferrand
Tél. : 04 73 75 00 66

Auvergne et Rhône-Alpes

Hôpitaux de Lyon
Tél. : 04 72 41 30 88

CHU de Grenoble, 38043 Grenoble cedex 09
Tél. : 04 76 76 52 91

Basse-Normandie

CHU Côte-de-Nacre, 14033 Caen cedex
Tél. : 02 31 06 47 18

Bourgogne

Hôpital du Bocage, 21079 Dijon cedex
Tél. : 03 80 29 33 05

Bretagne

CHU de Rennes
Tél. : 02 99 28 94 64

Centre

Hôpital Bretonneau, 37044 Tours cedex
Tél. : 02 47 47 37 14

Franche-Comté

Hôpital Saint-Jacques 2, 25030 Besançon cedex
Tél. : 03 81 21 85 33

Haute-Normandie

CHU de Rouen, 76031 Rouen cedex
Tél. : 02 32 88 87 39

Île-de-France

Centre inter-établissements de traitement et de recherche anti-sida (Citras) de l'AP-HP. Mission sida de l'AP-HP 3, avenue Victoria, 75004 Paris. Tél. : 01 40 27 31 01

Île de France – Est

Hôpital Saint-Louis, 75010 Paris
Tél. : 01 42 49 90 64

Île de France – Nord

Hôpital Bichat, 75018 Paris
Tél. : 01 40 25 78 07

Île de France – Centre

CHU La Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13
Tél. : 01 42 16 00 00

Île de France – Sud

CHU Henri-Mondor, 51, av du Maréchal de Tassigny, 94010 Créteil cedex
Tél. : 01 49 81 21 11

Île-de-France – Ouest

9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt
Tél. : 01 49 09 50 00

Languedoc-Roussillon

Hôpital Gui-de-Chauliac, 34295 Montpellier cedex 5
Tél. : 04 67 33 72 20

Lorraine

Hôpitaux de Brabois, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy cedex
Tél. : 03 83 15 35 36

Midi-Pyrénées

Hôpital Purpan, 31059 Toulouse cedex
Tél. : 05 61 77 21 50

Nord-Pas-de-Calais

Centre hospitalier de Tourcoing, 59208 Tourcoing cedex
Tél. : 05 61 77 21 50

Pays de la Loire

Hôpital Hôtel-Dieu, Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1
Tél : 02 40 08 33 33

Picardie

Hôpital Nord, Place Victor Pauchet, 80054 Amiens cedex 1
Tél : 03 22 66 80 00

Provence-Alpes-Côte-d'Azur

Assistance publique – Hôpitaux de Marseille
CHU Sainte-Marguerite, 270, boulevard Sainte-Marguerite, 13274 Marseille, France
Tel : 04 91 74 40 00

Hôpital Archet 1, 06202 Nice cedex 3
Tél. : 04 92 03 55 15

Départements Français d'outre-mer

Guadeloupe

CHU PAP/Abymes, BP 465, 97159 Pointe-à-Pitre cedex
Tél : 0590 89 10 10

Guyane

Centre Hospitalier de Cayenne, 3 avenue Flamboyants, 97300 Cayenne
Tél : 05 94 39 52 99

La Réunion

Hôpital Félix Guyon, all Topazes, 97400 Saint-Denis
Tél : 02 62 90 55 60

Martinique

COREVIH Martinique, CHU Fort-de-France, La Meynard, 97200 Fort-de-France
Tél : 05 96 55 20 00

CENTRES DE DÉPISTAGE ANONYME ET GRATUIT (CDAG) ET CENTRES D'INFORMATION ET DE DÉPISTAGE ANONYME ET GRATUIT (CIDAG)

Ces coordonnées sont aussi disponibles sur minitel par l'annuaire électronique de France Telecom, gratuit les trois premières minutes. Faire le 3611, taper « sida » et une localité, puis se laisser guider.

01 AIN Bourg-en-Bresse, centre hospitalier de Fleyriat, tél. : 04 74 45 41 89; Gex, hôpital local, tél. : 04 50 40 38 16; Oyonnax, centre hospitalier, tél. : 04 74 73 10 86

02 AISNE Château-Thierry, centre hospitalier, tél. : 03 23 69 66 68; Laon, centre hospitalier. tél. : 03 23 24 37 37; Saint-Quentin, centre hospitalier, tél. : 03 23 06 74 74; Soissons, centre hospitalier, tél. : 03 23 75 74 04

03 ALLIER Montluçon, centre médico-social, tél. : 04 70 03 89 77; Moulins, centre hospitalier, tél. : 04 70 20 88 00; Vichy, centre hospitalier, tél. : 04 70 97 13 30

04 ALPES-DE-HAUTE-PROVENCE Digne-les-Bains, centre hospitalier Charles-Romieu, tél. : 04 92 30 17 21

05 HAUTES-ALPES Briançon, centre hospitalier, tél. : 04 92 25 34 33; Gap, centre hospitalier, tél. : 04 92 40 61 89

06 ALPES-MARITIMES Cannes, centre de prévention médicale, tél. : 04 93 39 06 36; Hôpital des Broussailles, tél. : 04 93 69 71 79; Nice, centre de prophylaxie des MST, tél. : 04 93 85 12 62

07 ARDÈCHE Aubenas, centre hospitalier, tél. : 04 75 35 60 22; Privas, centre hospitalier, tél. : 04 75 20 20 73

08 ARDENNES Charleville-Mézières, hôpital Corvisart, tél. : 03 24 56 78 15; Fumay, centre hospitalier, tél. : 03 24 41 54 80; Sedan, centre hospitalier, tél. : 03 24 27 80 00 ou 91

09 ARIÈGE Foix, centre hospitalier intercommunal du Val-d'Ariège, tél. : 05 61 05 41 30

10 AUBE Troyes, centre hospitalier, tél. : 03 25 49 00 27

11 AUDE Carcassonne, centre hospitalier Antoine-Gayraud, tél. : 04 68 24 39 39; Narbonne, centre de diagnostic des maladies dysimmunitaires, tél. : 04 68 90 68 90

12 AVEYRON Millau, centre hospitalier, tél. : 05 65 61 71 72; Rodez, centre de prévention médico-sociale, tél. : 05 65 75 42 24

13 BOUCHES-DU-RHÔNE Aix-en-Provence, centre médico-social, tél. : 04 42 23 35 19; centre hospitalier du Pays d'Aix, tél. : 04 42 33 51 36; Arles, centre médico-social, tél. : 04 90 93 00 95; Aubagne, centre médico-social, tél. : 04 42 03 15 18; Marignane, centre médico-social, tél. : 04 42 88 48 00; Marseille Ier, dispensaire central, tél. : 04 91 90 11 24; Marseille VIIIe, dispensaire antivénérien. tél. : 04 91 78 43 43; Marseille XVe, dispensaire antivénérien, tél. : 04 91 08 33 28; Martigues, dispensaire antivénérien, tél. : 04 42 40 32 32; Salon-de-Provence, centre médico-social, tél. : 04 90 56 08 61; Vitrolles, centre médico-social. tél. : 04 42 89 05 06

14 CALVADOS Caen, centre de prophylaxie MST, tél. : 02 31 94 84 22

15 CANTAL Aurillac, centre hospitalier, tél. : 04 71 46 56 10 ou 58

16 CHARENTE Angoulême, centre de prévention médico-sociale, tél. : 05 45 95 65 15; Cognac, centre hospitalier, tél. : 05 45 35 13 13; Saint-Michel, centre hospitalier d'Angoulême, tél. : 05 45 24 40 40 ou 42 84

17 CHARENTE-MARITIME La Rochelle, centre hospitalier, tél. : 05 46 45 52 40; Saintes, centre hospitalier, tél. : 05 46 92 77 20; Vaux-sur-Mer, centre hospitalier de Royan, tél. : 05 46 39 52 55

18 CHER Bourges, centre hospitalier Jacques-Cœur, tél. : 02 48 48 49 40

19 CORRÈZE Brive-la-Gaillarde, centre hospitalier, tél. : 05 55 92 66 67; Tulle, centre hospitalier, tél. : 05 55 29 79 68

2A CORSE-DU-SUD Ajaccio, centre hospitalier Eugénie, tél. : 04 95 29 94 45

2B HAUTE-CORSE Bastia, centre de prévention sanitaire, tél. : 04 95 55 06 24 ou 25; centre hospitalier, tél. : 04 95 59 11 58

21 CÔTE-D'OR Beaune, antenne du CDAG de Dijon, tél. : 03 80 63 68 14; Dijon, faculté de Bourgogne – Médecine préventive, tél. : 03 80 39 51 53; Dispensaire antivénérien, tél. : 03 80 63 68 14

22 CÔTES-D'ARMOR Saint-Brieuc, hôpital La Bauchée, tél. : 02 96 01 72 99

23 CREUSE Guéret, centre hospitalier, tél. : 05 55 51 70 62

24 DORDOGNE Bergerac, centre hospitalier Samuel-Pozzi, tél. : 05 53 63 86 40; Périgueux, centre hospitalier général, tél. : 05 53 07 70 00 ou 53; Besançon, dispensaire – prophylaxie des MST, tél. : 03 81 65 44 50; Montbéliard, dispensaire – prophylaxie des MST, tél. : 03 81 99 37 00

26 DROME Montélimar, centre médico-social, tél. : 04 75 01 29 04 Romans-sur-Isère, service communal d'hygiène et de santé, tél. : 04 75 70 82 66 Valence, centre hospitalier, tél. : 04 75 75 75 49, dispensaire antivénérien du Polygone, tél. : 04 75 42 35 70

27 EURE Évreux, centre médico-social, tél. : 02 32 39 15 00

28 EURE-ET-LOIR Chartres, Hôtel-Dieu, tél. : 02 37 30 31 06; Le Coudray, hôpital Fontenoy, tél. : 02 37 30 30 71

29 FINISTÈRE Brest, hôpital de la Cavale-Blanche, tél. : 02 98 34 71 91; Hôpital Morvan, tél. : 02 98 22 33 15; Quimper, centre de planification familiale

30 GARD Alès, centre hospitalier, tél. : 04 66 78 34 56 ou 31 78; Bagnols-sur-Cèze, centre hospitalier général, tél. : 04 66 79 10 20; Nîmes, centre médico-social, tél. : 04 66 36 69 35, hôpital Carémeau, tél. : 04 66 68 31 75 ou 73, Hôpital Gaston-Doumergue, tél. : 04 66 68 32 21 ou 96

31 HAUTE-GARONNE Toulouse, centre hospitalier La Grave, tél. : 05 61 77 78 59, service interuniversitaire de médecine préventive Tél. : 05 61 14 81 50, service interuniversitaire de médecine préventive du Mirail, tél. : 05 61 40 14 11

32 GERS Auch, centre hospitalier, tél. : 05 62 61 31 95

33 GIRONDE Bordeaux, association Médecins du Monde, tél. : 05 56 79 13 82, hôpital Pellegrin, tél. : 05 56 24 43 43; Talence, service interuniversitaire de médecine préventive, tél. : 05 56 04 06 06

34 HÉRAULT Béziers, consultation départementale des MST, tél. : 04 67 35 73 84; Montpellier, hôpital Saint-Éloi, tél. : 04 67 33 69 50

35 ILLE-ET-VILAINE Rennes, centre hospitalier Pontchaillou, tél. : 02 99 28 43 02

36 INDRE Châteauroux, centre hospitalier général, tél. : 02 54 29 60 04

37 INDRE-ET-LOIRE Tours, centre départemental des actions de santé et de prévention, tél. : 02 47 66 48 94

38 ISÈRE Grenoble, centre départemental de santé, tél. : 04 76 12 12 85; Vienne CIDAG, tél. : 04 74 31 50 31

39 JURA Dole, centre hospitalier Louis-Pasteur, tél. : 03 84 79 80 77; Lons-le-Saulnier, centre hospitalier général, tél. : 03 84 35 60 53 Poste 4011

40 LANDES Dax, centre médico-social, tél. : 05 58 90 19 06; Mont-de-Marsan, centre médico-social, tél. : 05 58 46 27 27 poste 45

41 LOIR-ET-CHER Blois, centre hospitalier, tél. : 02 54 55 64 05; Romorantin, centre hospitalier, tél. : 02 54 88 34 70; Vendôme, centre hospitalier, tél. : 02 54 23 33 63 ou 20

42 LOIRE Roanne, centre hospitalier, tél. : 04 77 44 31 08 Saint-Étienne, centre de prévention et de traitement des MST, tél. : 04 77 32 68 17; Hôpital de Bellevue, tél. : 04 77 42 77 89

43 HAUTE-LOIRE Le Puy-en-Velay, centre hospitalier Émile-Roux, tél. : 04 71 05 66 90

44 LOIRE-ATLANTIQUE Nantes, centre hospitalier régional – Hôtel-Dieu, tél. : 02 40 08 31 34 ou 19; Saint-Nazaire, centre hospitalier, tél. : 02 40 90 63 33

45 LOIRET Orléans-la-Source, centre hospitalier, tél. : 02 38 51 43 61

46 LOT Cahors, centre hospitalier Jean-Rougier, tél. : 05 65 20 54 11

47 LOT-ET-GARONNE Agen, centre médico-social, tél. : 05 53 69 40 41

48 LOZÈRE Mende, centre hospitalier général, tél. : 04 66 49 49 40

49 MAINE-ET-LOIRE Angers, centre hospitalier régional universitaire, tél. : 02 41 35 41 13; Cholet, centre hospitalier, tél. : 02 41 49 68 81

50 MANCHE Cherbourg, centre hospitalier Louis-Pasteur, tél. : 02 33 20 76 63

51 MARNE Cézanne, centre hospitalier, tél. : 03 26 81 79 18 Châlons-en-Champagne, centre hospitalier, tél. : 03 26 69 60 60 ou 31; Épernay, centre hospitalier Auban-Moët, tél. : 03 26 58 71 02 ou 05; Reims, hôpital Robert-Debré, tél. : 03 26 78 97 97 ou 45 70; Sainte-Menehould, centre hospitalier, tél. : 03 26 60 81 41; Vitry-le-François, centre hospitalier, tél. : 03 26 73 60 51

52 HAUTE-MARNE Chaumont, centre hospitalier, tél. : 03 25 30 71 77; Saint-Dizier, centre hospitalier, tél. : 03 25 56 84 00

53 MAYENNE Laval, centre hospitalier, tél. : 02 43 66 50 80, centre de planification, tél. : 02 43 56 00 17

54 MEURTHE-ET-MOSELLE Mont-Saint-Martin, association hospitalière du Bassin-de-Longwy, tél. : 03 82 44 72 61; Vandœuvre-lès-Nancy, centre hospitalier de Brabois, tél. : 03 83 15 40 06 ou 41 27

55 MEUSE Bar-le-Duc, centre hospitalier Jeanne-d'Arc, tél. : 03 29 45 88 55; Verdun, centre hospitalier général, tél. : 03 29 83 83 32

56 MORBIHAN Lorient, centre médico-social, tél. : 02 97 84 42 66; Vannes, centre médico-social, tél. : 02 97 54 76 00 ou 69

57 MOSELLE Forbach, dispensaire antivénérien, tél. : 03 87 87 33 33; Metz, dispensaire antivénérien, tél. : 03 87 56 30 70, centre hospitalier Bonsecours, tél. : 03 87 55 33 83; Sarrebourg, centre hospitalier général Saint-Nicolas, tél. : 03 87 23 24 44; Thionville, centre hospitalier Beauregard, tél. : 03 82 55 89 10

58 NIÈVRE Nevers, centre hospitalier, tél. : 03 86 68 30 61

59 NORD Cambrai, centre de prévention santé, tél. : 03 27 81 57 00; Douai, centre de prévention santé, tél. : 03 27 98 50 61; Dunkerque, centre de prévention santé, tél. : 03 28 24 04 00; Lille, centre, de prévention santé, tél. : 03 20 54 57 73; Maubeuge, centre de prévention santé, tél. : 03 27 64 62 64; Roubaix, centre de prévention santé, tél. : 03 20 73 41 92; Tourcoing, centre hospitalier, tél. : 03 20 69 48 05 ou 14; Valenciennes, centre de prévention santé, tél. : 03 27 33 55 62

60 OISE Beauvais, dispensaire d'hygiène sociale, tél. : 03 44 06 53 40; Compiègne, centre hospitalier, tél. : 03 44 86 32 23, tél. : 03 44 23 64 97; Creil, centre hospitalier Laënnec, tél. : 03 44 61 60 00 ou 65 10

61 ORNE Alençon, centre hospitalier, tél. : 02 33 32 30 49, dispensaire antivénérien, tél. : 02 33 26 04 23

62 PAS-DE-CALAIS Arras, service local de promotion de la santé, tél. : 03 21 21 31 99; Béthune, service local de promotion de la santé, tél. : 03 21 01 25 62, tél. : 03 21 57 06 53; Boulogne-sur-Mer, service local de promotion de la santé, tél. : 03 21 31 56 56; Calais, dispensaire antivénérien, tél. : 03 21 34 62 30; Lens, centre hospitalier, tél. : 03 21 69 10 95; Saint-Omer, unité territoriale d'action sanitaire et sociale, tél. : 03 21 38 34 64

63 PUY-DE-DÔME Clermont-Ferrand, dispensaire Émile-Roux, tél. : 04 73 29 44 00

64 PYRÉNÉES-ATLANTIQUES Bayonne, centre hospitalier de la côte basque, tél. : 05 59 63 35 29; Pau, centre Hauterive, tél. : 05 59 92 48 12

65 HAUTES-PYRÉNÉES Tarbes, dispensaire de dermatologie-vénérologie, tél. : 05 62 51 26 26, tél. : 05 62 93 90 07

66 PYRÉNÉES-ORIENTALES Perpignan, service des actions de santé, tél. : 04 68 66 46 83

67 BAS-RHIN Strasbourg, hôpitaux universitaires, tél. : 03 88 11 65 78

68 HAUT-RHIN Colmar, centre hospitalier général Louis-Pasteur, tél. : 03 89 80 44 65; Mulhouse, hôpital Émile-Muller (Moenschberg), tél. : 03 89 64 61 85

69 RHÔNE Lyon IIe, Hôtel-Dieu – espace prévention santé, tél. : 04 72 41 32 91, Hôtel-Dieu – porte 17, tél. : 04 78 42 29 26; Lyon IIIe, hôpital Édouard-Herriot, tél. : 04 72 11 62 06; Venissieux, centre de prévention, tél. : 04 72 50 08 68; Villefranche-sur-Saône, centre de prévention, tél. : 04 74 65 02 70

70 HAUTE SAÔNE Vesoul, centre hospitalier Paul-Morel, tél. : 03 84 96 61 23

71 SAÔNE-ET-LOIRE Châlon-sur-Saône, dispensaire antivénérien, tél. : 03 85 48 62 28; Mâcon, Hôtel-Dieu, tél. : 03 85 38 09 17

72 SARTHE Le Mans, centre hospitalier, tél. : 02 43 43 43 70; Sablé-sur-Sarthe, centre hospitalier, tél. : 02 43 62 62 52

73 SAVOIE Aix-les-Bains, centre hospitalier, tél. : 04 79 34 01 26; Albertville, centre hospitalier, tél. : 04 79 37 89 56; Chambéry, centre hospitalier, tél. : 04 79 96 51 52 ou 50 83, dépistage itinérant en station, tél. : 04 79 96 51 72; Saint-Jean-de-Maurienne, centre hospitalier, tél. : 06 80 65 35 73

74 HAUTE-SAVOIE Ambilly, centre hospitalier d'Annemasse-Bonneville, tél. : 04 50 87 48 27; Annecy, centre hospitalier, tél. : 04 50 88 33 33 ou 71; Sallanches, hôpitaux du Mont-Blanc, tél. : 04 50 47 30 49 ou 48; Thonon-les-Bains, centre hospitalier, tél. : 04 50 26 76 20

75 PARIS Paris Ier, dispensaire antivénérien de la Croix-Rouge, tél. : 01 42 97 48 29; Paris IVe, centre médico-social, tél. : 01 42 78 55 53; Paris Xe, hôpital Lariboisière, tél. : 01 49 95 65 65 ou 82 41; Paris XIIe, hôpital Saint-Antoine, tél. : 01 49 28 20 00; Paris XIIIe, centre hospitalier Pitié-Salpêtrière, tél. : 01 42 16 10 53; Paris XIVe, institut Alfred-Fournier, tél. : 01 40 78 26 00, centre médico-social, tél. : 01 45 43 83 78; Paris XVIIIe, association Sleep-in, tél. : 01 42 09 07 07, hôpital Bichat – Claude-Bernard, tél. : 01 40 25 80 80 ou 84 34; Paris XXe, centre médico-social, tél. : 01 47 97 40 49

76 SEINE-MARITIME Elbeuf, service des actions sanitaires, tél. : 02 35 77 00 85; Le Havre, centre hospitalier, tél. : 02 32 73 38 23; Rouen, hôpital Charles-Nicolle, tél. : 02 32 88 80 40, dispensaire antivénérien, tél. : 02 35 07 33 33

77 SEINE-ET-MARNE Lognes, unité d'action sociale, tél. : 01 60 06 26 76; Meaux, centre hospitalier, tél. : 01 64 35 38 38 ou 77; Melun, centre médico-social, tél. : 01 64 14 25 13

78 YVELINES Le Chesnay, centre hospitalier André-Mignot, tél. : 01 39 63 92 99 ou 80 90; Les Mureaux, centre information et prévention sida, tél. : 01 30 22 09 60; Rambouillet, centre hospitalier, tél. : 01 34 83 79 07

79 DEUX-SÈVRES Bressuire, centre hospitalier du Nord-Deux-Sèvres, tél. : 05 49 68 31 22 Niort, centre hospitalier général, tél. : 05 49 78 30 38

80 SOMME Abbeville, centre de prévention santé, tél. : 03 22 31 42 42; Amiens, centre de prévention santé, tél. : 03 22 91 07 70, hôpital Sud, tél. : 03 22 45 56 69

81 TARN Albi, centre hospitalier, tél. : 05 63 47 44 58; Castres, centre hospitalier général, tél. : 05 63 71 63 08, dispensaire de prévention sanitaire, tél. : 05 63 71 02 40 ou 41

82 TARN-ET-GARONNE Montauban, centre hospitalier, tél. : 05 63 92 81 19

83 VAR Draguignan, centre médico-social, tél. : 04 94 50 90 40 Fréjus, centre médico-social, tél. : 04 94 51 18 65; Hyères, centre médico-social, tél. : 04 94 12 60 20; Saint-Tropez, centre médico-social, tél. : 04 94 97 03 01; Toulon, dispensaire antivénérien, tél. : 04 94 22 70 92 ou 70

84 VAUCLUSE Apt, centre hospitalier du Pays d'Apt, tél. : 04 90 04 34 13; Avignon, centre hospitalier Henri-Duffaut, tél. : 04 90 87 38 44; Centre mobile de santé MST-sida, tél. : 04 90 16 17 42, unité territoriale du Grand-Avignon, tél. : 04 90 27 53 70; Carpentras, centre hospitalier, tél. : 04 90 63 81 24; Cavaillon, centre hospitalier, tél. : 04 90 78 85 29; Orange, centre hospitalier Louis-Giorgi, tél. : 04 90 11 22 30

85 VENDÉE La Roche-sur-Yon, centre hospitalier Les Oudairies, tél. : 02 51 44 63 18; Les Sables-d'Olonne, hôpital Côte-de-Lumière, tél. : 02 51 21 86 71

86 VIENNE Châtellerault, centre hospitalier Camille-Guérin, tél. : 05 49 02 90 19; Poitiers, centre hospitalier universitaire La Milétrie, tél. : 05 49 44 39 05, association Médecins du Monde, tél. : 05 49 01 77 77

87 HAUTE-VIENNE Limoges, CHRU, tél. : 05 55 05 66 52

88 VOSGES Épinal, centre hospitalier Jean-Monet, tél. : 03 29 68 73 02

89 YONNE Auxerre, dispensaire antivénérien, tél. : 03 86 46 78 70, centre hospitalier, tél. : 03 86 48 47 64; Avallon, centre médico-social, tél. : 03 86 34 95 30; Sens, dispensaire d'hygiène sociale, tél. : 03 86 65 21 34

90 TERRITOIRE DE BELFORT Belfort, centre hospitalier, tél. : 03 84 28 17 12

91 ESSONNE Arpajon, dispensaire d'hygiène sociale, tél. : 01 64 90 14 54; Corbeil-Essonnes, dispensaire d'hygiène sociale, tél. : 01 64 96 02 49; Étampes, dispensaire, d'hygiène sociale, tél. : 01 64 94 53 99; Évry-Courcouronnes, dispensaire d'hygiène sociale, tél. : 01 60 77 73 52; Juvisy-sur-Orge, dispensaire d'hygiène sociale, tél. : 01 69 21 49 22; Massy, dispensaire d'hygiène sociale, tél. : 01 69 20 88 87

92 HAUTS-DE-SEINE Antony, centre départemental de prévention médico-sociale, tél. : 01 46 66 03 60; Asnières, centre départemental de prévention médico-sociale, tél. : 01 47 93 03 24; Boulogne, hôpital Ambroise-Paré, tél. : 01 49 09 59 59; Clamart, hôpital Antoine-Béclère, tél. : 01 45 37 48 40; Colombes, centre départemental de prévention médico-sociale, tél. : 01 42 42 08 69; Gennevilliers, association Médecins du Monde, tél. : 01 47 93 03 24; Nanterre, centre départemental de prévention médico-sociale, tél. : 01 41 20 29 29, hôpital Max-Fourestier, tél. : 01 47 69 65 90; Suresnes, centre municipal de santé Burgos, tél. : 01 41 18 15 50

93 SEINE-SAINT-DENIS Bobigny, hôpital Avicenne, tél. : 01 48 30 20 44, tél. : 01 48 95 51 72; Montfermeil, centre hospitalier intercommunal, tél. : 01 41 70 81 91; Montreuil, centre hospitalier intercommunal, tél. : 01 49 20 30 40; Saint-Denis, centre de santé Les Moulins, tél. : 01 48 22 55 00 ou 04, hôpital Delafontaine, tél. : 01 42 35 61 99, université Paris-VIII, tél. : 01 49 40 65 10; Villetaneuse, Université Paris-XIII, tél. : 01 49 40 30 80

94 VAL-DE-MARNE Champigny-sur-Marne, centre départemental de prévention médicale, tél. : 01 47 06 02 32; Créteil, centre hospitalier intercommunal, tél. : 01 45 17 55 00; Ivry-sur-Seine, centre municipal de santé, tél. : 01 43 90 20 20; Villeneuve-Saint-Georges, centre hospitalier intercommunal, tél. : 01 43 86 22 35; Vitry-sur-Seine

95 VAL-D'OISE Argenteuil, centre hospitalier, tél. : 01 34 23 25 29; Cergy, dispensaire, tél. : 01 30 30 22 49; Gonesse, centre hospitalier, tél. : 01 34 53 22 11

971 GUADELOUPE Pointe-à-Pitre, centre hospitalier universitaire, tél. : 0590 89 13 30; Saint-Martin, centre de prévention, tél. : 0590 87 01 17

972 MARTINIQUE Fort-de-France centre hospitalier universitaire La Meynard, tél. : 0596 55 23 01, dispensaire Vernes-Monrose, tél. : 0596 60 36 87; Lamentin, centre hospitalier, tél. : 0596 57 11 14

973 GUYANE Cayenne, centre hospitalier, tél. : 0594 39 50 50 ou 53 57, dispensaire antivénérien, tél. : 0594 31 81 85; Saint-Laurent-du-Maroni, centre hospitalier André-Bouron, tél. : 0594 34 88 88

974 RÉUNION Saint-Denis-de-la-Réunion, centre hospitalier Félix-Guyon-Bellepierre, tél. : 0262 90 55 60; Saint-Pierre-le-Tampon, centre hospitalier général, tél. : 0262 35 91 65

CENTRES RÉGIONAUX D'INFORMATION ET DE PRÉVENTION DU SIDA (CRIPS)

Aquitaine

Université Victor-Segalen 3 ter, place de la Victoire, 33076 Bordeaux cedex
Tél. : 05 57 57 18 47 – Fax : 05 57 57 18 78
E-mail : craes-crips@crips.u-bordeaux2.fr

Auvergne

Espace Guy-Vigne 30, rue Étienne-Dolet, 63000 Clermont-Ferrand
Tél. : 04 73 34 12 12 – Fax : 04 73 34 97 65
E-mail : cadis-crips@wanadoo.fr
Site Web : www.lecrips.net

Île-de-France

Tour Maine-Montparnasse – 33, avenue du Mai, BP 53, 75755 Paris cedex 15
Tél. : 01 56 80 33 33 – Fax : 01 56 80 33 00
E-mail : info@lecrips.net
Site Web : www.lecrips.net

Nord-Pas-de-Calais

Maison régionale de promotion de la santé – 13, rue Faidherbe, 59046 Lille cedex
Tél. : 03 20 15 49 49 – Fax : 03 20 55 59 17
E-mail : mrps@mrps.asso.fr
Site Web : crips. santenpdc. org

Pays-de-la-Loire

ORS, Hôtel de la Région – 1, rue de la Loire, 44966 Nantes cedex 9
Tél. : 02 51 86 05 60 – Fax : 02 51 86 05 61
E-mail : crips@orspaysdelaloire.com
Site Web : www.lecrips.net

Provence-Alpes-Côte-d'Azur

18, rue Stanislas-Torrents, 13006 Marseille
Tél. : 04 91 59 83 83 – Fax : 04 91 59 83 99
E-mail : cripspaca.marseille@lecrips.net
Site Web : crips. santenpdc. org

6, rue de Suisse, 06000 Nice
Tél. : 04 92 14 41 20 – Fax : 04 92 14 41 22
E-mail : cripspaca.nice@lecrips.net
Site Web : www.craes-crips.org

Rhône-Alpes

Espace régional de santé publique – 9, quai Jean-Moulin, 69001 Lyon
Tél. : 04 72 00 55 70 – Fax : 04 72 00 07 53
E-mail : contact@craes-crips.org
Site Web : www.craes-crips.org

INDEX

A

ADN, 3
Analogues nucléosidiques et nucléotidiques, 132
antécédents, 20
ARN, 3

C

Cancer
– anal, 51
– du col de l'utérus, 51
Candida
– candidose buccale, 40, 69
– – traitement, 40
– œsophagite, 36
CDC, 143
CISIH, 18
CMV
– colite, 39
– – traitement, 39
– encéphalite, 45
– prophylaxie secondaire, 49
– rétinites, 48
– – traitement d'attaque, 48
CNR, 25
Cryptococcus
– neoformans, 46
– prophylaxie secondaire, 47
Cryptococose
– localisations cutanées, 70
Cryptosporidiose
– traitement, 37
CTL, 160

D

DDASS, 18

E

EBV, 44
EDTA, 11
ELISA, 8
Enfant, 138
– diagnostic d'une infection à VIH, 140
– formes cliniques, 141
– traitement antirétroviral, 146

H

HAART, 44
Herpès simplex virus, 66
HPV, 68

I

IL-2, 161
IRM, 44
IST, 20, 65, 166

L

LCR, 44
LEMP, 44
Leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP)
– manifestations cliniques, 44
LNH
– manifestations cliniques, 50
Lymphome cérébral primitif
– tableau clinique, 43

M

MAIC, 38
Maladie
– de Hodgkin, 50
– de Kaposi, 62
Microsporidiose
– traitement, 38
MK
– indications thérapeutiques, 63
Molluscum contagiosum, 68
Mycobacterium avium complex
– prophylaxie secondaire, 35
– traitement d'attaque, 35

N

Neuropathies périphériques, 47
NK, 161

O

Œsophagite
– CMV, 37
– Candida, 36
– herpès, 37
OGM, 163

P

PCR, 11, 12, 44
Pneumocystose
– prophylaxie primaire
– – enfants, 147
– traitement d'attaque, 30

S

Salmonella typhimurium et enteritidis, 38
Sida, 27
SIV, 10
Syphilis, 65
– traitement, 65

T

Thrombopénie, 52
TI, 3
TME, 130
Toxoplasmose
– cérébrale, 41
– prophylaxie primaire
– – enfants, 148
– prophylaxie secondaire, 43
– traitement d'attaque, 42
Traitement d'attaque, 46
Tuberculose
– enfants, 148
– traitement, 33

U

Uvéite, 49

V

Vaccination, 155
Vaccination
– anti-grippal, 157
– anti-Haemophilus influenzae b, 156
– anti-hépatite B, 156
– antipneumococcique, 156
– antipoliomyélite, 156
– antitétanique et antidiphtérique, 155
– BCG, 155
– enfants, 148
– ROR, 157
VDRL, 66
VHB, 126
– diagnostic, 126
– traitement, 126
VHC
– dépistage, 120
– traitement, 121
VIH, 3
– accidents d'exposition au VIH, 169
– cellules cibles, 4
– cycle, 4
– diagnostic, 8, 9
– encéphalite, 45
– épidémiologie, 2
– formes cliniques
– – cardiovasculaires, 143
– – digestives, 143
– – infectieuses, 144
– – oculaires, 143
– – pulmonaires, 143
– grossesse, 129
– inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, 77
– inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, 77
– notification obligatoire, 25
– primo-infection, 21
– – signes biologiques, 24
– – symptômes cliniques, 23
– protéase, 76
– traitement
– – adhésion, 99
– – antirétroviraux, 84
– – échec thérapeutique, 85
– – effets indésirables
– – – acidose lactique, 110

– – – anomalies osseuses, 116
– – – hypersensibilité, 110, 111
– – – lipodystrophie, 113
– – – précoces, 109
– – – risque cardiovasculaire, 116
– – – tardifs, 113
– – – troubles métaboliques, 114
– – inhibiteurs de fusion, 79
– – inhibiteurs de la protéase virale, 78
– – quand initier un traitement antirétroviral ?, 82
– – résistance, 84
– – thérapeutique immunologique, 161
– – – interleukine-2 (IL-2), 161
– – – vaccination thérapeutique, 162
– transcriptase inverse, 76
– transmission mère-enfant (TME), 130
– – mesures préventives, 130
– – – accouchement, 136
– – – traitement antirétroviral, 133
– transmission sexuelle, 166
– – pratiques sexuelles, 167
– – préservatifs, 168
– variabilité, 3
Voyage, 157
– formalités administratives, 157

Z

Zona, 67
– diagnostic, 67
– thérapeutique, 67